

Bewirken die Glucocorticoide eine Reduzierung
pathologisch vermehrter γ = Globuline nur
bei Entzündungen (γ = Globulin-Vermehrung
durch Antikörperbildung)
oder auch bei Leberparenchymschäden
ohne entzündliche Komponente? •

von

Y. AMIR ASLANI

1961

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Dr. G. Bodechtel

Bewirken die Glucocorticoide eine Reduzierung pathologisch
vermehrter γ = Globuline nur bei Entzündungen
(γ = Globulin-Vermehrung durch Antikörperbildung) oder
auch bei Leberparenchymschäden ohne entzündliche Komponente?

In a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt
von
Y. A m i r A s l a n i
aus
Khoy - Iran

1961



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter : Professor Dr.Dr. G.Bodechtel

Mitberichterstatter: Professor Dr. Ley

Dekan: Professor Dr. Seitz

Tag der mündlichen Prüfung: 19/12/1961

Meiner Mutter
gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A Einleitung.	1
B Thema.	1 a
I. Morphologie der Nebennierenrinde und Hypophyse sowie Chemie und Wirkungsweise ihrer Hormone.	1 a
a Die Nebennierenrinde	1 a
1) Morphologie	1 a
2) Pathologische Physiologie	2
3) Chemie und physiologische Chemie der Nebennierenrinden-Hormone	3
b Die Hypophyse	15
1) Morphologie	15
2) Chemie und physiologische Chemie der Hypophysen-Hormone	16
c Physiologische Wirkungsweise der Nebennieren-Hormone und des ACTH	20
II. Die Therapie mit den Glucocorticoiden	43
a Möglichkeiten	43
b Vorliegende Literaturberichte	43
c Eigene Erfahrungen	44
d Diskussion und Vergleich der eigenen Ergebnisse mit den Erfahrungen anderer Autoren	64
C Zusammenfassung.	67

A Einleitung.

Im Jahre 1931 fanden Nebennierenrinden-Hormone zum ersten Male therapeutische Verwendung, und zwar durch ROWNTREE und Mitarbeiter (1) bei der Addison'schen Krankheit. Ein breiteres Interesse gewann die Behandlung mit diesen Hormonen aber erst, nachdem HENCH (2) 1943 auch deren Wirksamkeit (es handelte sich hierbei um die "Glucocorticoide") bei der chronischen Arthritis nachgewiesen hatte.

HENCH war es auch, der im gleichen Jahre (1943) zeigen konnte, daß das adrenocorticotrope Hormon der Hypophyse bei der chronischen Arthritis den gleichen Behandlungserfolg zeitigte, wie er mit den Glucocorticoiden der Nebennierenrinde zu erzielen gewesen war. Die Therapie mit diesen beiden Hormonen bzw. Hormongruppen wurde dann im weiteren Verlauf auf ein immer grösseres Anwendungsgebiet ausgedehnt.

Mit Zuge der Behandlung mit den Glucocorticoiden und ACTH zeigte es sich aber auch, dass diese Hormone und deren synthetische Derivate einen Einfluss auf die Serumproteine, Serumeiweisslabilitätsproben wie Weltmann- und Takata-Reaktion. Leberfunktionsprüfungen, wie Galaktosebelastungs- und Bromthaleintest, auf die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, sowie auf Körpertemperatur und Leucocytenanzahl hatten. Es liegt darüber eine riesige Literatur vor.

Die vorliegende Arbeit behandelt die Frage: Bewirken die Glucocorticoide eine Reduzierung pathologisch vermehrter γ -Globuline nur bei Entzündungen (γ -Globulin-Vermehrung durch Antikörperbildung) oder auch bei Leberparenchymschäden ohne entzündliche Komponente?

Zu diesem Zwecke wurden vom Verfasser eine Reihe von Krankengeschichten aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München ausgewertet.

Zum besseren Verständnis der Wirkungsweise dieser Hormone wird im ersten Teil der Arbeit auf die Morphologie und Physiologie der Nebennierenrinde und Hypophyse eingegangen. Desgleichen wird sowohl die chemische Struktur des adrenocorticotropen Hormons und der Nebennierenrinden-Hormone als auch ihre Wirkung auf den Organismus eingangs beschrieben.

B Thema

I. Morphologie der Nebennierenrinde und Hypophyse sowie Chemie und Wirkungsweise ihrer Hormone.

a Die Nebenniere.

1) Morphologie.

Die Nebenniere besteht aus zwei in funktioneller Hinsicht v ö l l i g getrennten Organen : der Rinde und dem Mark. Beide haben entwicklungsgeschichtlich verschiedenen Ursprung. Die Rinde entstammt mesodermalem Gewebe, das Mark ist ein umgewandeltes sympathisches Ganglion, stammt also vom Ektoderm ab.

Die Nebennierenrinde (substantia corticalis) wird aufgebaut von den epitheloiden Rindenzellen und von spärlichem, sehr gefässreichen Rindengewebe, das die Rindenzellen und Blutkapillaren umspinnt. Das unverkennbare Merkmal der Rinde ist ein planmässiger Schichtenbau von Gewebefasern. Unter der Kapsel bilden die Rindenzellen die *Z o n a g l o m e r u l o s a*; sie besteht aus Zellhaufen und Zellsträngen. Einwärts von der Glomerulosa folgt der weitaus dickste Rindenausschnitt die *Z o n a f a s c i c u l a t a*.

Die Zellstränge der Fasciculata gehen in die schmalere Netzsicht oder *Z o n a r e t i c u l a r i s* über.

Das Nebennierenrindenmark, *S u b s t a n t i a m e d u l l a r i s*, enthält die Markzellen, ferner Blutgefässe, Nerven und wenig Bindegewebe.

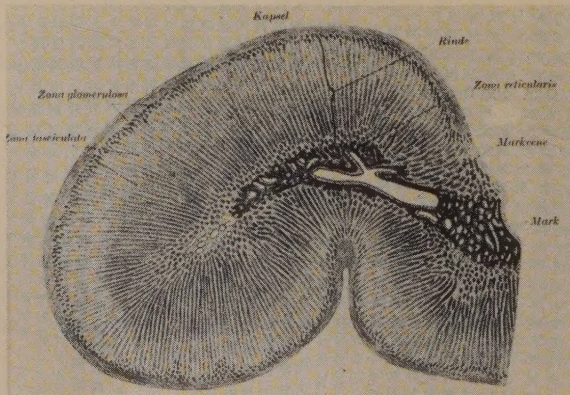


Abb.1: Die Nebenniere eines 28 jährigen Mannes. Verg. 20 fach.

2) Pathologische Physiologie.

Die Extirpation der gesamten Nebennieren ist ein schwerer Eingriff, der in der Regel innerhalb einer Woche zum Tode führt. Wenn Tiere überleben (bei der Ratte häufig), so beruht dies auf der Gegenwart von akzessorischem, anderswo gelegenen Rindengewebe. Die räumliche Trennung von Markgewebe und Interrenalgewebe bei Selachiern erlaubte die isolierte Ausschaltung des letzteren (BIEDL). Dabei tritt immer der Tod ein. Bei den höheren Tieren bleibt die Entfernung des Marks ohne Folgen, wobei aber zu beachten ist, dass chromaffines nicht nur im NNM, sondern auch an anderen Stellen des Organismus vorhanden ist. Entfernung der Rinde (unter Schonung des Marks) führt zum Tode. Man kann also mit Sicherheit sagen, dass der fatale Ausgang einer vollständigen Extirpation beider Nebennieren auf die Entfernung der Rinde zurückzuführen ist. Die Wirkstoffe lassen sich durch Extraktion des Organs gewinnen. Der Wirkstoff der in Rindenextrakten enthalten ist, wurde ursprünglich als *C o r t i n* bezeichnet. Wir wissen heute, dass es sich nicht um eine einheitliche Substanz handelt, sondern dass mehrere wirksame Stoffe vorhanden sind. Im Einzelnen sind die wichtigsten Symptome einer Gesamtextirpation die folgenden:

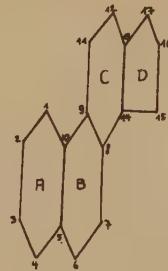
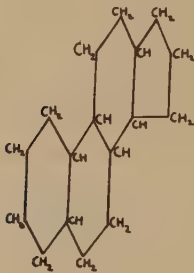
- 1.) allgemeine Muskelschwäche (Adynamie), niedriger Blutdruck, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Widerstandslosigkeit bei irgendwelcher Beanspruchung des Organismus.
- 2.) Verlust von Mineralstoffen, insbesondere von Na- und Cl-Ionen, die im Urin ausgeschieden werden und dadurch zu einer verminderten Konzentration dieser Ionen im Blutplasma führen, Retention der Kal.-Ionen, dadurch Anstieg des Serumkaliumspiegels und ausserordentliche Empfindlichkeit gegen Kaliumsalze (schon Zufuhr kleiner Mengen kann tödlich wirken).
- 3.) Tendenz zur Hypoglykämie und Erschöpfung des Glykogenvorrats der Leber (Nahrungsentzug oder Anstrengung kann zu hypoglykämischen Paroxysmen führen), Erhöhung des Nichteiweißstickstoffes im Blut durch verminderte N-Ausscheidung.

Die Gruppierung der Symptome zeigt, dass auf drei Gebieten des Stoffwechsels Störungen eintreten, nämlich im Mineral- im Kohlehydrat- und im Eiweiss-Stoffwechsel.

3) Chemie und physiologische Chemie der Nebennierenrinden-Hormone.

Allgemeines über Steroidhormone.

Die Steroide, zu denen neben den Hormonen der Nebennierenrinde und der Gonaden auch das Vitamin D, die Gallensäuren und die Herzglycoside gehören, entstammen der Muttersubstanz **S t e r a n**, einem vollständig hydrierten Glycopentanophenanthren. Dieses besteht aus drei sechsgliedrigen Ringen und einem fünfgliedrigen Ring; die Ringe werden mit den Buchstaben A, B, C und D bezeichnet.



Steran



Pregnan



Androstan



Oosteran

Grundstoffe der Steroidhormone

Die Kohlenstoffatome werden zur Kennzeichnung fortlaufend nummeriert.

Am Sterangerüst können an die Stelle von H-Atomen Seitenketten besonders Methyl-, Hydroxyl- und Ketogruppen treten. Bestimmte C-Atome wie C₃, C₁₀, C₁₁, C₁₃ und C₁₇ sind dabei bevorzugt. Ferner kann sich das Grundgerüst durch Auftreten von Doppelbindungen verändern.

So leiten sich von P r e g n a n, einem Steran mit zwei Methylgruppen an C₁₃ und C₁₀ und einer Äthylseitenkette an C₁₇, die Nebennierenrinden-Hormone und Corpus-Luteum-Hormone mit 21 C-Atomen ab.

Dem A n d r o s t a n mit 19 C-Atomen entstammen die männlichen Sexualhormone und vom O e s t r a n mit 18 C-Atomen leiten sich die weiblichen Sexualhormone ab. Die neu hinzutretenden Kohlenstoff-Atome werden fortlaufend weiter nummeriert.

Die Nebennierenrindenhormone.

Aus der Nebennierenrinde konnten über 30 Steroide extrahiert werden, von denen sich 7 als lebenserhaltend für das adrenalektomierte Tier erwiesen. Zu den natürlich vorkommenden Nebennierenrindensteroiden kommen 3 künstliche Steroide mit Nebennierenrinden-Aktivität, die für die Therapie von Bedeutung sind; das P r e d n i s o n, P r e d n i s o l o n und das 9 α -F l u o r o c o r t i s o l (später soll auf ihre physiologischen und pharmakologischen Eigenschaften näher eingegangen werden).

Neben den Nebennierenrindensteroiden mit lebenserhaltender Wirkung wurden 6 weitere hormonal aktive Steroide isoliert, von denen 4 androgene Wirksamkeit aufweisen (Androstanderivate wie das Adrenosteron und das Pregnanderivat 17 α -Hydroxy-Progesteron), ein fünftes oestrogene (Oestron) und das sechste Hormon gestagene Eigenschaften hat (Progesteron).

Vermögen mehrere der aus einer endokrinen Drüse extrahierten Verbindungen den Funktionsausfall dieser Drüse zu ersetzen, so erhebt sich die Frage nach den g e n u i n e n H o r m o n e n der Drüse. Welche Verbindungen werden von der Drüse an das Blut abgegeben und welche Verbindungen sind Vorstufen oder natürliche

bezw. artifizielle Abbauprodukte?

Während man früher aus den physiologischen Eigenschaften der aus der Drüse extrahierten Steroide und aus der Analyse der Abbauprodukte im Urin Schlüsse auf die Natur der genuinen Nebenniereninkretion zu ziehen versuchte, ist es heute, dank papierchromatographischen Methoden möglich, das **N e b e n n i e r e n v e n e n b l u t** selbst auf seinen Gehalt an Steroiden zu analysieren.

Den Hauptanteil (85%) an der Nebenniereninkretion haben bei Mensch und Säugetier nur zwei Steroide, nämlich das **C o r t i s o l** und das **C o r t i c o s t e r o n**.

Daneben werden in geringen Quantitäten, die insgesamt nie mehr als 15% der Gesamtsekretion ausmachen, andere C_{21} und C_{19} -Steroide sezerniert (Abb.2).

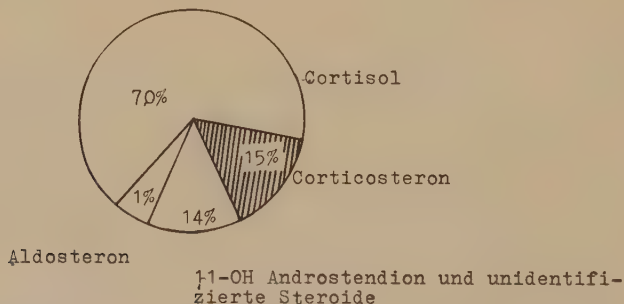
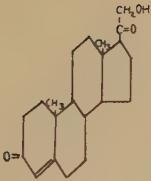
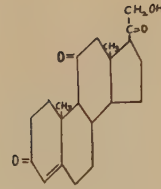


Abb.2. Die Zusammensetzung der Nebennierenrinden-Sekretion beim Menschen.

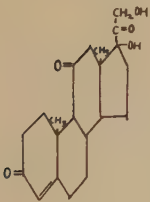
Unter den in geringer Menge sezernierten Steroiden kann beim Tier das Aldosteron papierchromatographisch nachgewiesen werden; es finden sich in dieser Fraktion ausserdem noch Androgene, wie das 11β -Hydroxyandrostendion. Die Konstitution des neuerdings von WETTSTEIN und Mitarbeiter (3) gefundenen Na-diuretischen Faktors ist z.Zt. noch nicht bekannt.



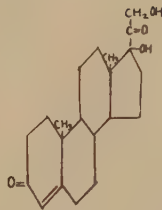
Trivialname: Cortexon



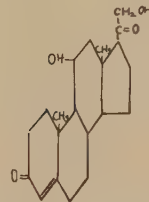
11 Dehydrocorticosteron
CPdA Kendall



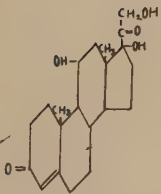
Cortison



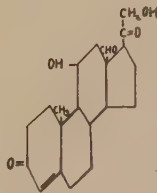
11-Desoxycortisol



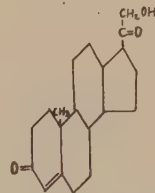
Corticosteron



Cortisol



Aldehyd-Form

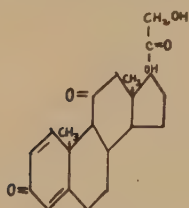


Hemiacetal-Form

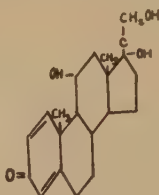
Formeln der lebenserhaltenden Nebennierenrindenhormone

Das Verhältnis von Cortisol zu Corticosteron schwankt je nach der Spezies, schwankt aber auch von Individuum zu Individuum innerhalb derselben Art. Beim Menschen beträgt das Verhältnis Cortisol zu Corticosteron nach den wenigen bisherigen Bestimmungen zwischen 10% und 4/, bei der Ratte und beim Kaninchen ist es kleiner als 0,05. Erst die Prüfung einer grossen Anzahl von Individuen der verschiedenen Spezies wird die Bedeutung individueller Schwankungen erkennen lassen.

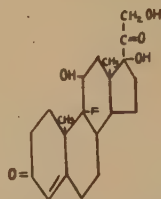
Das Verhältnis Cortisol zu Corticosteron scheint durch ACTH im akuten Versuch nicht beeinflusst zu werden, hingegen bedingt zwei- bis dreiwöchige Applikation von ACTH eine Verschiebung dieses Verhältnisses zugunsten des Cortisols.



Prednison



Prednisolon



9 α Fluorocortisol

Die Formelsynthetischer Cortison-Derivate.

Das Aldosteron wird weitgehend unabhängig von ACTH sezerniert. Cortexon und Cortison sind weder im menschlichen noch tierischen Nebennierenvenenblut nachgewiesen worden. Während jenes eine Vorstufe des Corticosterons darstellt, ist das Cortison ein erstes Abbauprodukt des Cortisols und kann innerhalb des Körpers zu Cortisol zurückreduziert werden. Die physiologische Wirkung der Nebennierenrinden-Hormone ist nicht allein von deren Quantität im Nebennierenvenenblut abhängig. So gehen auf das Aldosteron, das nur 1-2% der Steroide des Nebennierenvenenblutes ausmacht, 60% der Mineralocorticoidwirkung zurück.

Obwohl die wichtigsten physiologischen Aufgaben der Nebennierenrinde durch die Wirkung des Cortisols und die des Corticosterons sowie des in Spuren produzierten Aldosterons erfüllt werden,

sind wir noch im Ungewissen, ob nicht anderen, noch unidentifizierten Spuren-Steroiden, andere wichtige physiologische Eigenschaften zukommen.

Direkte quantitative Bestimmungen der Steroide aus dem Nebennierenvenenblut wurden am Tier versucht; sie schwanken innerhalb weiterer Grenzen ($120-1200 \mu\text{g}/\text{gr}$ Nebennieren/Std) und sind von den Versuchsbedingungen abhängig. Bei Menschen wurden bei vereinzelter Bestimmung $300-1000 \mu\text{g}\%$ Cortisol und $20-200 \mu\text{g}\%$ Corticosteron im Nebennierenvenenblut gefunden.

Berechnungen aus der gesamten Ausscheidung der 17 Hydroxycorticoide unter Berücksichtigung von deren Ausscheidungsquote für exogenes Cortisol führen zu Werten von $40 \text{ mg}/24 \text{ Std}$ für den gesunden Menschen, einem Wert, der der Substitutionstherapie bei Adrenal-ektomierten entspricht: SILBER (4).

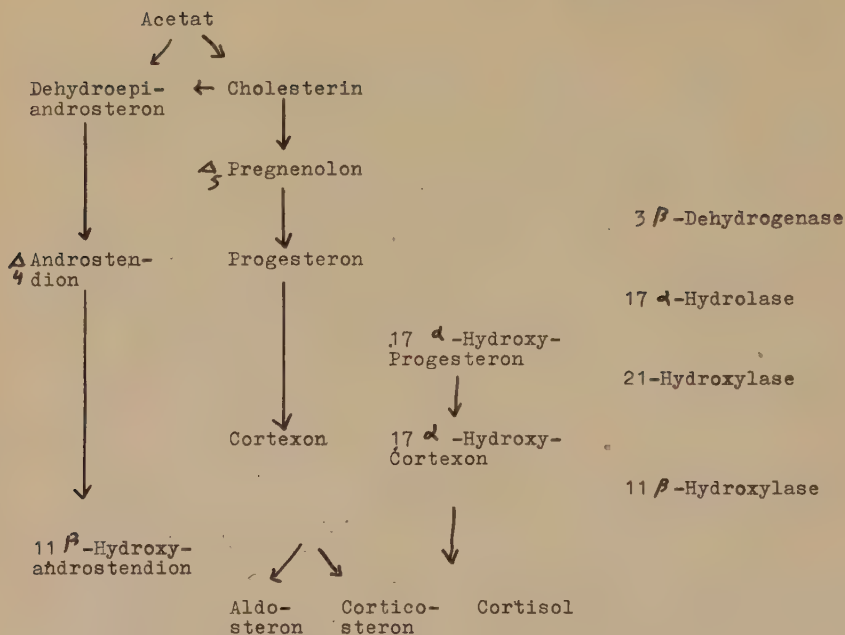
Berechnungen auf Grund der Abnahme markierten Cortisols im Plasma führen zu Werten um $21 \text{ mg}/24 \text{ Std}$: PETERSON(5).

Die Bildung der Nebennierenrinden-Hormone.

Für die Aufklärung der Biosynthese der Steroide in der Nebenniere haben sich neben der Verwendung isotoenmarkierten $A_{14}\text{C}$ -gangsmaterials (Acetat, Cholesterin) vor allem 3 experimentelle Verfahren bewährt:

1. Die Perfusion von Nebennieren in vitro, wobei die Umwandlung der der Perfusionsflüssigkeit zugesetzten Verbindungen bzw. Steroide bei mehrmaligen Passagen untersucht wird.
2. Die Kultur von Nebennierengewebeschnitten, wobei deren Einfluss auf die Steroide in der umgebenden Flüssigkeit geprüft wird.
3. Die Herstellung von Nebennierenzellhomogenaten (Breie), wobei die Zellen selbst zerstört sind. Sie eignen sich deshalb besonders für das Studium der in den Zellen enthaltenen Enzyme.

Beteiligte Enzyme



Schema 1. Die Bildung der Nebennierenrinden-Hormone.

Heute sind die wichtigsten Vorstufen und Wege der Synthese der genuinen Nebennierenrinden-Hormone bekannt.

Es scheinen vom Acetat bis zu den genuinen Hormonen zwei Wege zu führen (Schema 1): der eine, quantitativ vorherrschende, führt über das Cholestrol und Pregnenolon zum Progesteron und wird vom ACTH reguliert; der andere, vom ACTH unabhängige, führt vom Acetat über eine noch unbekannte Zwischenstufe, möglicherweise Dehydroepiandrosteron, zum Progesteron, oder auch direkt zu den genuinen Hormonen.

Wichtige Zwischenstufen sind das Pregnenolon (Δ_4 -Pregnen-3 α -201-21-on), das Progesteron und das Cortexon. Jeder dieser Schritte im Umbau erfolgt unter der Einwirkung eines jeweils spezifischen Enzymsystems, das anscheinend nur in einer bestimmten Reihenfolge am Steroid anzugreifen vermag (3 β Dehydrogenase, 17 α -Hydroxylase, 21-Hydroxylase, 11 β -Hydroxylase).

ACTH-⁴usatz zur Perfusionsflüssigkeit öder der umgebenden Flüssigkeit von Nebennierenschnitten fördert die Steroidsynthese in vitro auf das 5-10 fache. Das ACTH scheint in die Umwandlungen von Cholesterin zu Progesteron einzugreifen; die folgenden Umbaustufen sind vom ACTH unabhängig. Das in der Nebenniere gespeicherte Cholesterin ist ein Materialdepot für die Steroidsynthese, das jederzeit für die ACTH-ausgelöste Steroidproduktion bereitsteht, während der direkte weg vom Acetat zum Progesteron und zu den genuinen Hormonen der ständigen Basalreaktion dienen könnte. Wie aus Versuchen in vitro geschlossen wird, ist das Aldosteron ein Abkömmling des Cortexon, das erst an C₁₈, dann an C₁₁ oxydiert wird.

Das oben dargestellte Schema 1 gibt, entsprechend neuen Ergebnissen, die Wege an, auf denen die Hormonsynthese in der Nebennierenrinde ergänzt oder abgeändert werden kann.

Abbau und Ausscheidung der Nebennieren-Hormone.

Das Cortisol wird, sobald es in den Blutkreislauf eintritt, sehr rasch um- und abgebaut.

Eine Viertel-Stunde nach Infusion von isotoopenmarkierten C₁₄-Cortisol ist nur noch 1/10 in unveränderter Form im Blute nachweisbar. Die Konzentration im Plasma sinkt logarithmisch und die Halbwertszeit für das gesamte radioaktive Cortisol beträgt im Plasma 115 min, Sie ist bei Leberkranken verlängert, bei Thyreotoxikose verkürzt: PETERSON (6). Ein geringer Anteil (<1%) wird unverändert im Urin ausgeschieden. Der Hauptanteil verfällt der Inaktivierung, die vorwiegend in der Leber vor sich gehen soll. Zwei Stunden nach intravenöser

Injektion von radioaktivem Cortisol findet sich die höchste Konzentration in der Leber, und zwar sind $\frac{2}{3}$ in konjugierter und $\frac{1}{3}$ in freier Form vorhanden: SANDBERG (7). Zunächst werden Cortisol bzw. Cortison durch Reduktion am Ring A in die inaktiven Dihydro- und vor allem Tetrahydroverbindungen umgebaut. Unmittelbar danach werden diese hydrierten Abbaustufen mit Glucuron- und Schwefelsäure konjugiert. Der Anteil des Cortisols erscheint damit im Harn als konjugiertes Urocortison Tetrahydrocortison, Pregnan-3 α -17 α -21 triol-11,20-dion). Bei einem Teil dieser hydrierten Abbauprodukte wird nun zusätzlich die 17- α Ketoseitenkette abgebaut. Die 11-Hydroxygruppe geht dabei nie verloren, sodass 11-Hydroxy-17-Ketosteroide, und zwar 11-Ketoätianolon- und 11 β -Hydroxyandrostern entstehen. 17 Ketosteroide ohne die 11-Oxygruppe wie Ätianolon, Androsteron, Dehydroepiandrosteron entstammen extra-adrenalen Quellen oder 11-Dioxyverbindungen, wie dem 17-Hydroxycortexon oder 17-Hydroxyprogesteron. Das Verhältnis von α und β -Isomeren, die beim Lösen der Δ_4 -Doppelbindung entstehen, hängt vom Vorhandensein der funktionellen Gruppen an C₁₁ und C₁₇ ab, was Rückschlüsse über die Herkunft der Metaboliten zu ziehen erlaubt: DOREMANN (8).

Eine wichtige Angriffsstelle im Abbau scheint im Atom C₉ zu bestehen, haben doch die Halogenderivate, 9 α -Fluoro- und 9 α -Chlorocortisol eine wesentlich verlängerte Wirkungsdauer.

Der Abbau des Corticosterons ist nur teilweise bekannt. Es wird zum Teil als Pregnantriol (Pregnan-3 α -11 β -20 α -triol) und vorwiegend als Pregnandirol (pregnan-3 α -20 α -diol -11 on) ausgeschieden, liefert aber auch formaldehydogene Steroide und PETTENKOFER-Chromogene, jedoch wahrscheinlich keine 17-Ketosteroide.

Das Aldosteron wird zum grössten Teil konjugiert, zu einem geringeren Teil unverändert ausgeschieden, möglicherweise auch in Form von noch unbekannten Abbauprodukten.

Mit der Galle werden nur maximal 5% des markierten Cortisols hingegen 20 bis 30% des Corticosterons ausgeschieden. Es besteht möglicherweise ein enterohepatischer Kreislauf, indem ein Teil, jedoch höchstens 1-2% der gesamten zugeführten Steroide

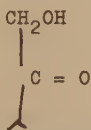
die Leber wie Pfortader wieder erreicht. Mit der Faeces verlassen damit nur rund 2-3% der Corticosteroide den Körper.

Im Urin lassen sich mit den üblichen klinisch-chemischen Nachweismethoden rund 50% der zugeführten Nebennierenrinden-Hormone als konjugierte Urinsteroide (Corticoide und 17-Ketosteroide) erfassen. Da aber bei intravenöser Injektion von markiertem Cortisol bzw. Corticosteron nach 24 Stunden 70-80% und nach 72 Stunden 95% des radioaktiven Materials im Urin nachweisbar sind, in der Atemluft sich jedoch auch mit den empfindlichsten Methoden kein radioaktives CO_2 feststellen lässt, ist anzunehmen, dass das Steroidskelett selbst nicht aufgebrochen wird. Weder durch sorgfältige Säurehydrolyse noch durch enzymatische Freisetzung lassen sich somit Urinsteroide chemisch vollständig erfassen.

Nachweis der Nebennierenrinden-Hormone und ihrer Abbauprodukte im Urin.

Mit den für klinische Zwecke geeigneten Verfahren lassen sich die im Urin ausgeschiedenen Nebennierenrinden-Hormone und ihre Abbauprodukte folgendermassen erfassen (Schema 2):

Alle Corticoide mit intakter α -Keto-Seitenkette- $\text{CO}-\text{CH}_2\text{OH}$ sind als formaldehydogene oder reduzierende Steroide messbar. Darunter fallen also nicht nur Cortison, Cortisol und deren hydrierte Abbaustufen, sondern auch das Cortisoncosteron und das Aldosteron.



Mit der P o t e r - S i l b e r -Reaktion dagegen werden als 17,21-Hydroxy-20-Ketosteroide nur die Verbindungen erfasst, die neben der intakten Seitenkette eine C_{17} -ständige Hydroxygruppe besitzen.

Es fallen darunter das Cortison, Cortisol und deren Derivate,

sowie das 11-Deoxycortisol (Cpd). Da das Cortisol den Hauptanteil der Nebennierenrinden-Hormonproduktion ausmacht, kommt dieser Reaktion besonders praktische Bedeutung zu. C-19-Steroide und Abbauprodukte mit abgebauter Seitenkette und C₁₇-ständiger Keto-
gruppe  werden mit der ZIMMERMANN-Reaktion als K e t o -
s t e r o i d e erfasst. Sie können hormonal inaktiv sein oder schwach androgene Aktivität aufweisen. Cortisol liefert am meisten 17-Ketosteroide-Metaboliten im Urin (etwa 5-10%), Cortison etwa 5%.

Im Gegensatz zu Cortisol und Cortison ergeben Abbauprodukte des Corticosterons eine positive PETERKOFER-Reaktion (dehydroepiandrosteronartige Chromogene) 17,21-Dehydroxy-20-Ketosteroide, also Cortisol, Cortison und deren Derivate können mit Natriumwismutat als 17-k e t o g e n e S t e r o i d e bestimmt werden: NORYMERSKI (9).

Über die Beeinflussung der Urinsteroide durch das wahrscheinlich in geringen Mengen sezernierte Aldosteron ist zur Zeit noch wenig bekannt.

Therapeutisch wirksame Dosen (300 γ in 24 Stunden) ändern die 17-Ketosteroidausscheidung der formalhydrogenen Steroide unter Aldosteronzufuhr im Sinne eines Anstiegs.

11 Oxy-Steroide
oder "Corticoide"

	Urinsteroide	17 Hydroxy-Corticoide	Formaldehydogene Steroide	17 Ketogene Steroide	17 Keto-Steroide
	Reaktion	Porter-Silber	Corocoran und Page	WORYMBER-SKI	ZIMMERMANN
	reagierende Gruppe	$ \begin{array}{c} 21 \text{CH}_2 \text{ OH} \\ \\ 20 \text{ CO} \\ \\ 17 \text{ } \diagup \text{ } \dots \text{OH} \end{array} $	$ \begin{array}{c} \text{CH}_2 \text{ OH} \\ \\ \text{C} = \text{O} \end{array} $	$ \begin{array}{c} \text{CH}_2 \text{ OH} \\ \\ \text{C} = \text{O} \\ \\ \text{ } \dots \text{OH} \end{array} $	
Genuines Hormon	Abbauprodukt				
Cortisol	Urocortisol	}	+	+	(+)
	Urocortison				
	11-Hydroxy- ätiando	}			
Cortison	11-Ketoäti- anolon				
Corticosteran		-	+	-	-
Aldosteron		-	+	?	-
11-Hydroxy- Androsten- dion					
Androstendion		-	-	-	+

Schema 2 Nachweis der Nebennierenrinden-Hormone
und ihrer Abbauprodukte im Urin

I b Die Hypophyse.

1) Morphologie

Die Hypophyse nimmt in der endokrinen Regulation eine zentrale Stellung ein, denn sie produziert eine Reihe von Hormonen, die andere innersekretorische Drüsen zur Funktion anregen.

HISTOLOGISCHE VORBEMERKUNG:

Der Hirnanhang (Hypophysis cerebri) besteht der Herkunft, dem Bau und der Verrichtung nach aus zwei Hauptanteilen:

- a.) Adenohypophyse
- b.) Neurohypophyse

a) Adenohypophyse

Auf Grund örtlich verschiedener Baumerkmale und Zellzusammensetzungen sind an der Adenohypophyse drei Abschnitte zu unterscheiden:

der Vorderlappen, der Trichterlappen, die Zwischenzone.

In dem Vorderlappen unterscheidet man folgende Zellen:

α -, β -, γ -, δ - und ϵ -Zellen

Die α -Zellen entsprechen den Eosinophilen oder Acidophilen, die β -Zellen einen Teil der Basophilen. Von den γ - ϵ -Zellen besitzen die δ - und ϵ -Zellen ebenfalls spezifisch färbbare Granule.

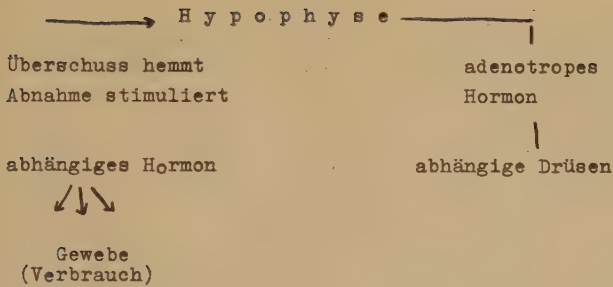
Die γ -Zellen enthalten teils feinwabiges, teils feinkörniges Cytoplasma, häufig feine, unregelmässig geformte Körnchen und in wechselnder Menge Kolloidtropfen, welche in allen Vorderlappenzellen vorkommen können.

b) Neurohypophyse

Man unterscheidet in der Neurohypophyse folgende Teile:

a) Hinterlappen, b) Hypophysenstiel.

Beide haben die gleiche Gewebezusammensetzung: verschiedene Formen mehr oder weniger drüsig abgewandelter Gliazellen, Gliafasern, Blutgefässe und sehr wenig Gefässwand-Bindegewebe.



Die Hormon-Ausscheidung der Hypophyse



Abb.3, Histologisches Bild der menschlichen Hypophyse

2) Chemie und physiologische Chemie der Hypophysen-Hormone

Zunächst sei eine Übersicht über die wichtigsten Hormone der Hypophyse gegeben:

Vorderlappen

- a) Hormone, die direkt auf die (nicht endokrinen) Gewebe einwirken, z.B. Wachstumshormone (auch somatotropes Hormon).
- b) Hormone, welche andere endokrine Drüsen stimulieren (adrenotrope Hormone):
 - 1) Follikelreifungshormon,

ß) Luteinisierendes Hormon.

χ) Prolactin.

Die Hormone 1, 2 und 3 heissen auch gonadotrope Hormone.

ς) Adrenocorticotropes Hormon (ACTH)

ξ) Thyreotropes Hormon.

Mittellappen

Melanophorenhormon.

Hinterlappen

Die bekannten Hormone des Hypophysenhinterlappens wirken direkt, nicht durch Vermittlung anderer endokriner Drüsen. Man unterscheidet folgende Wirkungen des Hinterlappens:

- a) Vasopressinwirkung,
- b) antidiuretische Wirkung,
- c) Oxytocinwirkung.

Chemie und Titration des Corticotropins (ACTH)

Das Corticotropin ist ein Polypeptid. Zur Zeit sind zwei chemisch verschiedene Polypeptide mit adrenocorticotroper Wirksamkeit bekannt: das Corticotropin A (α-Corticotropin), das aus unhydrolysiertem Material gewonnen, und das Corticotropin B (β-Corticotropin), das aus hydrolysiertem Material erhalten wird. β-Corticotropin ist ein Polypeptid aus 39 linear angeordneten Aminosäuren mit dem Molekulargewicht 4556. Die Sequenz der Aminosäuren ist weitgehend bekannt und kürzlich wurde die folgende vorläufige Formel vorgeschlagen:

P.H.BELL, 1954 (10)

H₂N - Ser - Tyr - Ser - Met - Gou - His - Phe - Ald - Try - Gly -
Lys - Pro - Vel - Gly - Lys - Lys - Alg - Alg - Pro - Val - Tyr -
Pro - Asp - Gly - Ala - Glu - Asf - Glu - Leu - Ala -
Leu - Pro - Phe - NH₂ - Ala - Glu - Phe - GooH

Als wahrscheinliche Corticotropin A-Formel wird die folgende Aminosäurefolge angegeben, wobei die eingeklammerten Teile noch unbewiesen sind: WHITE und LANDMANN (11)

H₂N-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Try- (Gly-Lys-Pro-Vel-Gly-)
Lys-Lys-Arg-(Pro-Val)-Lys-Val-Tyr-Pro-Gly-Ala-Glu-Asp-Asp-Glu-
Leu-Ala-Glu-Ala-Phe-Pro-Leu-Glu-Phe-COOH:

Die Synthese ist bis heute nicht geglückt. Möglicherweise ist β-Corticotropin ein Derivat des α-Corticotropins.

Bald nachdem SMITH (12) gezeigt hatte, dass Hypophysektomie zu Atrophie der Nebenniere führt (1925), gelang es verschiedenen Gruppen, Hypophysenextrakte herzustellen, die diese Atrophie zu verhindern vermögen. Es handelte sich um Rohextrakte, die neben der adrenocorticotropen Aktivität noch andere adrenotrope Eigenschaften besaßen. Erst 1942 gelang es sowohl LI (13) als auch SAYERS (14) andererseits aus Schafs- bzw. Schweinehypophysen ein einheitliches Protein vom ungefähren Molekulargewicht 20 000 zu isolieren, das frei von anderen adrenotropen Eigenschaften war. Sowohl elektrophoretisch wie in der Ultrazentrifuge erwies sich das LI-SAYERS-Protein als einheitliches Eiweiss. Die Tatsache jedoch, dass dieses Protein weder durch Hitze einwirkung noch durch peptische Verdauung seine Aktivität verlor, liess Zweifel aufkommen, ob das Eiweissmolekül in seiner Gesamtheit wirke. 1950 erhielt LI einerseits, LESH andererseits durch peptische Hydrolyse und Chromatographie Polypeptide von relativ niedrigem Molekulargewicht mit gewichtsmässig 100-150 facher ACTH-Aktivität. ASTWOOD (15) gelang gleichzeitig durch Extraktion mit Essig und Adsorption an Oxycellulose die Herstellung eines im Vergleich zum LI-SAYERS-Protein 40-fach wirksameren ACTH.

Heute steht fest, dass Polypeptide das aktive Prinzip des Corticotropins bilden. Welche Rolle der Bindung an ein Träger-eiweiss zukommt, ist noch ungewiss. Die Abtrennung und Isolierung der aktiven Polypeptide ist schwierig. Das α -Corticotropin wird heute durch Adsorption an Oxycellulose, Absorption an Kunstharz und Gegenstromverteilung in einem Butanol-Trichloressigsäuresystem gewonnen, das β -Corticotropin durch Absorption an Oxycellulose, peptische Verdauung, Trichloressigsäurefällung und Gegenstromverteilung, sowie durch Kunstharzadsorption.

Die heutigen Handelspräparate werden durch Eisessigextraktion und Oxycelluloseadsorption gewonnen und enthalten das α -Corticotropin in nicht völlig reiner Form. Sie sind intramuskulär und intravenös verabreicht gleichermaßen wirksam, während das ursprüngliche LI-SAYERS-Protein wie auch das β -Corticotropin bei intramuskulärer Applikation teilweise inaktiviert werden und bei wiederholter intramuskulärer Anwendung zu Allergie und Tachyphylaxie führen können. Für therapeutische Zwecke werden Präparate mit vergrößerter Resorption (Depot-ACTH) verwendet. Corticotropin A wird zu diesem Zweck entweder in Gelatine gelöst (ACTH-Gel), bildet als Zinksalz in besonderer Puffersuspension einen stabilen Komplex oder die protahierte Wirkung wird durch Zusatz eines die abbauenden Fermente

hemmenden Stoffes erreicht (Polyphloretinphosphat). Depot ACTH hat intramuskulär verabreicht eine Wirkungsdauer von 12-48 Std. Im Collip'schen Nebennierengewichtstest verhalten sich die verschiedenen ACTH-Präparate je Ascorbinsäuretest-Einheit sehr verschieden. Dies hat zur Hypothese zweier verschiedener ACTH-Faktoren, eines AWF bzw. AGF (adrenal weight factor, adrenal growths factor) und eines AAF (adrena ascorbic acid depletion factor) geführt. Während die Ascorbinsäurewirkung der die Steroidproduktion stimulierenden Eigenschaften weitgehend parallel geht, scheint die wachstumsfördernde Wirkung von dieser Eigenschaft verschieden zu sein.

Abbau und Ausscheidung des Corticotropins.

Im unbelasteten Menschen ist das ACTH im Plasma nicht nachweisbar und dessen Konzentration muss weniger als $0,5 \text{ mE je } 100 \text{ cm}^3$ Blut betragen. Exogen zugeführtes Corticotropin verschwindet aus dem Blut nach einer logarithmischen Kurve mit einer Halbwertszeit von $5 \frac{1}{2}$ Min. Das Plasma enthält ein die Corticotropine inaktivierendes System, das aus einem thermolabilen Protein und einem im Corticotropin enthaltenen Cofaktor bestehen soll: PINGUS (16). ACTH wird im Gewebe fixiert, und zwar besonders in der Niere und Nebenniere. Der Abbau erfolgt wahrscheinlich in Leber und Niere.

Beziehung zwischen Corticotropin, dem melanocytenstimulierenden Hormon (MSH Intermedin) und den Nebennierenhormonen.

Es ist seit 40 Jahren bekannt, dass bei Amphibien und Fischen ein Hormon aus der Pars intermedia der Hypophyse (Intermedin, melanocytenstimulierendes Hormon (MSH) einerseits die Melanophoren sich ausbreiten lässt, andererseits die Melaninbildung fördert und zu einer Pigmentzunahme der Haut führt. Die Tatsache, dass der Addison-Kranke überpigmentiert ist, während der Hypophyseninsuffiziente mit sekundärer Nebenniereninsuffizienz sein Pigment verliert, legt nahe, dass auch beim Menschen, bzw. beim Säugetier die Hauptpigmentation unter dem Einfluss der Hypophyse steht.

Seitdem in den letzten Jahren bekannt wurde, dass einerseits lange dauernde ACTH-Applikation sowie totale Adrenalektomie zu einer Addison ähnlichen Hyperpigmentierung führt, andererseits Cortisonapplikation die Pigmentation zurückbildet, schien die Identität von ACTH und MSH für den Menschen wahrscheinlich zu sein. Tatsächlich erwiesen sich sämtliche bekannten ACTH-Präparate als im

Melanophoren-Frosch-Test für MSH-Aktivität wirksam. Bei Zuständen, in denen vermehrt ACTH im Blute kreist (Operationen, Schwangerschaft, Morbus Addison), konnte MSH sowohl im Blute als auch im Urin in vermehrtem Maße nachgewiesen werden.

Es ist jedoch neuerdings gelungen, Adenohypophysenextrakte mit hoher MSH-Aktivität und geringer ACTH-Wirksamkeit herzustellen. Man ist daher heute geneigt, anzunehmen, dass ACTH und MSH zwei verschiedene Hormone sind, die aber eng miteinander gekoppelt vorkommen und schwierig voneinander zu trennen sind. Allerdings besitzen auch die reinsten ACTH-Polypeptide wie α -Corticotropin und β -Corticotropin noch geringe MSH-Aktivität, die durch Kochen in Natronlauge gesteigert wird und zu einer unphysiologisch lange dauernden Melanophorenausbreitung führt. Es ist damit heute noch nicht endgültig zu entscheiden, ob auch diese Polypeptide noch Kontaminaten enthalten oder ob Überschneidungen in der physiologischen Wirksamkeit der Hypophysenhormone vorkommen. Beziehungen des MSH zu den an der Pigmentbildung beteiligten Enzymen konnten bisher nicht nachgewiesen werden. Die Applikation von an MSH-reichen Hypophysenextrakten führt bei Menschen innerhalb von Stunden zu einer Pigmentzunahme. Im Urin lassen sich wenige Prozente des zugeführten MSH nachweisen.

Die Glucocorticoide Cortisol und Cortison hemmen die MSH-Sekretion der Hypophyse in gleicher Weise wie die ACTH-Sekretion der Hypophyse.

c Physiologische Wirkungsweise der NNR-Hormone und des ACTH

1.) Die Steuerung der Nebennierenrinden-Hormonsekretion.

Die Tätigkeit der Nebennierenrinde steht weitgehend unter dem Einfluss des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) der Hypophyse.

Nach Hypophysektomie verfällt die Nebennierenrinde der Atrophie, die durch ACTH verhütet werden kann. ACTH-Therapie führt zur Hypertrophie der Nebennierenrinde. Nach Ausfall der Hypophyse versiegt die Funktion der Nebennierenrinde nicht völlig: Patienten ohne Hypophyse können ohne Substitutionstherapie leben, während die totale Adrenalektomie mit dem Leben unvereinbar ist. Es bleibt nach Hypophysektomie die Basalsekretion der Nebennierenrinde erhalten, die vorwiegend in der Bildung von Aldosteron besteht, während die Bildung von Cortisol und Corticosteron sowie der Androgene auf ein Minimum zurückgeht (Abb.4).

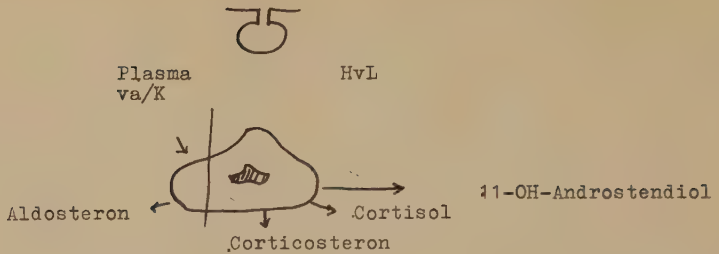


Abb.4: Die Steuerung der Nebennierenrinden-Hormonsekretion.

ACTH-Zufuhr andererseits steigert die Sekretion von Cortisol, Corticosteron und der Androgene. Bei lange dauernder ACTH-Applikation wird fast ausschliesslich Cortisol sezerniert.

Die Aldosteronsekretion scheint auf zwei Arten, hypophysenunabhängig und hypophysär, reguliert zu werden. Die führende Rolle in der Regulation der Aldosteronprodukte kommt dem Volumen des extracellulären Flüssigkeitsraumes zu (BARTHER und MÜLLER) (17) und zwar entspricht eine Abnahme des extracellulären Raumes einem Anstieg der Aldosteronproduktion, die Zunahme dieses Raumes jedoch einem Absinken der Aldosteronproduktion; aber wahrscheinlich wirkt die Plasmakonzentration dieser Ionen nur über Verschiebungen in den Volumina der Flüssigkeitsräume. Daneben wird die Aldosteronsekretion eindeutig durch das ACTH gefördert: MÜLLER (18). Jedoch kommt diese Wirkung nur dann zur Geltung, wenn sie nicht durch die gleichzeitig einsetzende, volumenbedingte Regulation aufgehoben wird. So wird zwar die Nebenniere durch eine Injektion von ACTH zur Aldosteronausschüttung stimuliert, gleichzeitig nimmt aber durch die Cortisolausschüttung und Natriumretention das Volumen des extracellulären Raumes zu, was die Aldosteronausschüttung wiederum hemmt. Nur unter besonderen experimentellen Bedingungen, wie der Einhaltung eines konstanten extracellulären Raumes, lässt sich die fördernde Wirkung des ACTH auf die Aldosteronproduktion nachweisen.

Die Vermutung, dass Aldosteron der Regulation des Wuchshormones der Hypophyse unterstellt sei, scheint sich nicht zu bestätigen.

Die Frage, ob die Bildung der verschiedenen Hormone in bestimmten Zonen lokalisiert werden kann, ist heute noch nicht endgültig zu entscheiden. Für eine Lokalisation der Aldosteronproduktion in die Zona glomerulosa sprechen folgende Beobachtungen:

- a) Nach Hypophysektomie nimmt das relative Volumen der Glomerulosa zu und gleichzeitig bleibt nur die Aldosteronsekretion bestehen.

- b) Unter Natriumchloridzufuhr zeigt die Zona glomerulosa als Ausdruck einer Unterfunktion einen Lipoidverlust, unter Natriumchloridzug eine Zunahme der Lipide: GREIF und DEANE.
- c) Es konnte eine signifikante Korrelation zwischen dem Volumen der Zona glomerulosa und der Kaliumkonzentration im Plasma nachgewiesen werden: STOECK (10). Demgegenüber sind andere Autoren der Meinung (TONETTI (20), dass die Zona glomerulosa ein Nachschubszentrum für die als Produktionsstätte aller Hormone geltenden Zellen der Zona fasciculata darstelle.

Dem ACTH kommen die folgenden Wirkungen auf die Nebennierenrinde zu
Ausschüttung der Hormone, Hormonbildung.

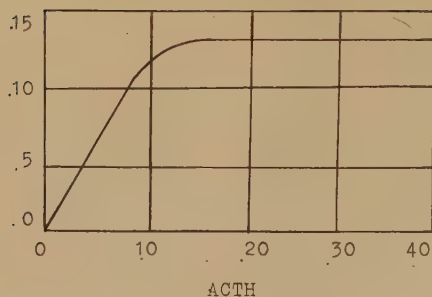
Abnahme des Cholesteringehaltes, Abnahme des Ascorbinsäuregehaltes, Wachstum der Nebennierenrinde.

a) Hormonausschüttung und Hormonbildung.

Trotz der Raschheit, mit der ACTH zur Hormonausschüttung in der Nebennierenrinde führt - eine vermehrte Hormonsekretion lässt sich innerhalb von Bruchteilen einer Minute nachweisen - sind Hormonausschüttungen und Hormonbildung nicht voneinander abtrennbare Vorgänge. In der Nebennierenrinde sind nur geringe Mengen der genuinen Hormone gelagert und die Hormonproduktion während einer Minute übertrifft den Gesamtgehalt der Drüsen an genuinen Hormonen.

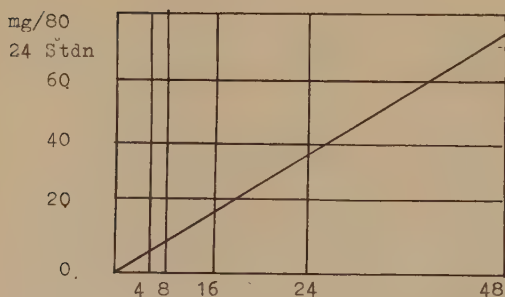
Quantitative Verhältnisse zwischen ACTH und Steroidproduktion.

An Hand der in vitro durchströmten Nebennieren lässt sich zeigen, dass ACTH, in einer Konzentration von weniger als 0,1 mE je Liter der Perfusionsflüssigkeit zugeführt, zu maximaler Stimulation der Nebenniere führt, die einer 5-10 fachen Steigerung der Steroidproduktion entspricht. Eine weitere Steigerung der Stimulation lässt sich durch Erhöhung der ACTH-Dosis nicht erreichen: HECHTER (21). Diese Werte stimmen mit den quantitativen Verhältnissen zwischen ACTH-Dosis, Applikationsdauer und Hormonproduktion am Menschen, gemessen an der Steroidausscheidung, gut überein. Bei Verabreichung des ACTH in 8-stündiger intravenöser Infusion entspricht die Steroidausscheidung, gemessen als 17-Hydroxycorticoide oder als 17-Ketosteroide, dem Logarithmus der applizierten ACTH-Dosis. Mit 20 IE wird eine maximale Stimulation der Nebennieren erreicht (Abb.5). Bei konstanter Dosis hingegen ist die Stimulation der Applikationsdauer des ACTH direkt proportional: RENOLD (Abb.6). Bei intramuskulärer Verwendung des ACTH in resorptionsvermögender Gelatine kommen höhere Dosen durch entsprechend längere Wirkungsdauer zur Geltung: FORSHAM (Abb.7).



Zunahme der 17-Keto-
steroidausscheidung

Abb. 5 Verhältnis von Dosis ACTH zur Steroidausscheidung bei intra-
venöser Infusion von 8 Stunden.



Zunahme der 17-Keto-
steroidausscheidung

Abb. 6 Verhältnis von Applikationsdauer zur Steroidausscheidung bei
konstanter Dosis (20 IE) bei 8stündiger intravenöser Infusion.

b) Abnahme des Gehaltes an Cholesterin und Ascorbinsäure

Die unter Einwirkung des ACTH rasch einsetzende Verarmung der Nebennierenrinde an Cholesterinestern - nach 3 Stdn sind noch 50% vorhanden - entspricht einem Verbrauch dieses Depotmaterials für die Hormonsynthese. ACTH führt innerhalb von Minuten zu einem Schwund an Ascorbinsäure aus der Nebennierenrinde. Bei kontinuierlicher ACTH-Stimulation erreicht jedoch der Ascorbinsäuregehalt der Nebennieren nach mehreren Tagen wieder das Ausgangsniveau. Die

Bedeutung der Ascorbinsäure in der Nebennierenrinde ist nicht bekannt. Sie dürfte für die Hormonsynthese keine wesentliche Rolle spielen, denn diese geht auch bei skorbutkranken Tieren und Menschen vor sich. Wohl wird im allgemeinen die Steroideausscheidung der Skorbutkranken vermindert gefunden, terminal ist sie aber erhöht und die Nebennieren sind normal ansprechbar. Ascorbinsäureapplikation fördert die Hormonproduktion auch beim Skorbutkranken nicht.

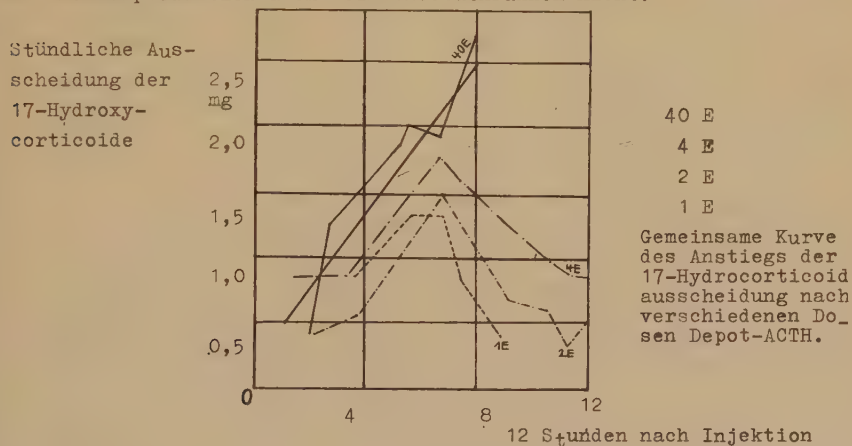


Abb.7, Die stündliche 17-Hydrocorticoidausscheidung nach verschiedenen Dosen Depot-ACTH.

a) Wachstumsfördernde Wirkung auf die Nebennierenrinde.

ACTH verhütet die Nebennierenatrophie nach Hypophysektomie und führt beim gesunden Menschen und Tier zur Nebennierenhypertrophie. Verschiedene Hypophysenextrakte mit gleicher Wirksamkeit im Ascorbinsäuretest beeinflussen das Wachstum der Nebennieren jedoch ungleich: REINHARD und LI, STACK-DUNNE und Young (22) nahmen daher an, dass ACTH zwei verschiedene Faktoren enthalte, ein Nebennierenwuchsfaktor (adrenal growth factor AGF) und ein Ascorbinsäurefaktor (adrenal ascorbic acid depletion factor AAF). Sie fanden, dass das Wachstumshormon viel AGF enthalte, ohne damit identisch zu sein. Dem wurde entgegeng gehalten, dass der unterschiedliche Einfluss auf das

Nebennierenwachstum von im Ascorbinsäuretest gleichwertigen ACTH-Präparaten auf die verschiedene Dauer der Einwirkung zurückzuführen sei, wie sie die verschiedene Löslichkeit und Resorption mit sich bringt.

Neuerdings gelang die Herstellung von Extrakten aus Pferde- und Schweinehypophysen, die das Wachstum der Nebennieren fördern sollen, ohne einen Einfluss auf den Ascorbinsäuregehalt auszuüben (AGF-Adrenal growth factor). AGF führt bei Menschen weder zu einem Anstieg der 17-Hydroxysteroidausscheidung noch zu einem Eosinophilenabfall. ACTH ist aber bei mit AGF vorbehandelten Menschen 2-3 mal wirksamer: STACK-DUNNE, LIDDLE (23). Wie weit diesem AGF jedoch physiologische Bedeutung zukommt, ist ungewiss, denn im Tierversuch haben auch Wuchshormone, Gonadotropine, ja selbst Steroide eine wachstumsfördernde Wirkung auf die Nebennieren.

b) Nebennieren-"apoplexie" durch excessive ACTH-Stimulation.

Aus der menschlichen Pathologie ist bekannt, dass Stimulation der Nebennieren, wie sie unter anderem bei gewissen Sepsisformen vorkommt, zur Hämorrhagischen Infarzierung der Nebennieren führt. Durch langdauernde, hochdosierte ACTH-Applikation gelingt es beim Tier, diese sogenannte Nebennieren-Apoplexie zu reproduzieren und vereinzelt ist dieser Vorgang auch bei Menschen unter excessiver ACTH-Therapie oder excessiver Belastung (Elektroschock) beobachtet worden.

2.) Die Steuerung der ACTH-Sekretion.

Das Problem der Steuerung der ACTH-Sekretion ist heute noch nicht endgültig gelöst, obwohl es seit 20 Jahren zunehmendes Interesse beansprucht. Wir müssen heute annehmen, dass die ACTH-Bildung und Ausschüttung auf zwei Wegen reguliert werden, die einander sinnvoll ergänzen. Die Dauerregulation beruht auf der Konzentration der Rindenhormone im Blut und deren Hemmwirkung auf die Hypophyse. Die sofortige ACTH-Ausschüttung jedoch untersteht dem Hypothalamus, der die Hypophyse wahrscheinlich durch Neurohormone steuert (Abb.8).

Steuerung durch die Hemmwirkung der Nebennierenrinden-Hormone.

Wie für alle von der Hypophyse gesteuerten Drüsen gilt auch für die Nebennierenrinde das Gesetz, dass das Hormon der gesteuerten Drüse die Sekretion des stimulierenden, übergeordneten Hormons hemmt. Nach Ausfall der Nebennierenrinde fällt die Hemmung auf die

Cortison bleibt diese Atrophie aus. Eine vollständige Hemmung der ACTH-Sekretion wird beim Menschen mit täglich 75 mg Corticoacetat erreicht. Die Atrophie erfolgt rasch. Schon nach wenigen Tagen ist die Ansprechbarkeit der Nebenniere auf ACTH vermindert. Nach langer, hochdosierter Cortisontherapie fehlt sie völlig. Wird hochdosierte Cortisontherapie plötzlich abgesetzt, so verhält sich die Nebenniere wie bei der Hypophyseninsuffizienz, d.h. es verbleibt nur noch die Basalsekretion, während die Nebenniere bei jeder zusätzlichen Belastung versagt. Todesfälle durch Nebenniereninsuffizienz infolge exogener, artifizieller "Cortisonatrophie" der Nebenniere sind beschrieben: FRAZER. Sowohl die Atrophie nach Hypophysektomie als auch die Cortisonatrophie sind reversibel. Auch nach Jahren lässt sich durch intensive ACTH-Stimulation während 2-4 Tagen die Nebenniere wieder zu normaler Funktion erwecken. Stimulation und Hemmung halten sich bei Ruhe im Adenohypophyse-Nebennierenrindensystem die Waage.

Wie vermag nun die Nebenniere einer vermehrten Beanspruchung zu genügen?

Nach SEYERS beruht die humorale Regulation darauf, dass jede Beanspruchung des Organismus zu einem Mehrverbrauch der Rindenhormone und damit zu einem Absinken von deren Plasmakonzentration führt. Damit fällt aber die Hemmwirkung auf die Hypophyse weg, die ACTH-Sekretion steigt an und somit auch die Hormonbildung der Nebenniere. Die Homöostase ist wieder hergestellt (Abb.8).

Nach der humoralen Therapie ist die kompensatorische Hypertrophie der verbliebenen Nebenniere bei einseitiger Adrenalektomie, die nur bei intakter Hypophyse zustande kommt, zu erklären. Die humorale Theorie steht aber im Widerspruch zur Tatsache, dass die Nebennieren bei chronischer Belastung hypertrophieren, und sie gibt keine Erklärung für die vermehrte Corticoidausscheidung und den Anstieg der Blutcorticoide, wie sie bei Belastung gefunden werden. Ferner sind die zeitlichen Verhältnisse mit einer ausschliesslich humoralen Steuerung nicht vereinbar, da bis zur Abnahme der Ascorbinsäure in der Nebenniere nur wenige Sekunden vergehen: GRAY und MUNSON (24). Schliesslich hat ein vermehrter Abbau der Rindenhormone unter Belastung experimentell nie nachgewiesen werden können: MUNSON (25).

3.) Hypothalamische Regulation durch Neurohormone.

Die oben erwähnten Einwände gegen eine reine humorale ACTH-Regulation legen die Annahme eines übergeordneten Zentrums nahe. Die

Steuerung der ACTH-Sekretion durch den Hypothalamus wird bewiesen durch die folgenden Experimente:

- a) Läsionen in Hypothalamus oder dessen Blockierung mit Morphin verhindert zwar die ACTH-Bildung nicht völlig, unterdrückt aber die Fähigkeit des Hypophysennebennierensystems einer Belastung mit vermehrter ACTH- und Nebennierenrinde-Hormonbildung zu begegnen.
- b) Die ACTH-Konzentration im Blut beim unbelasteten Tier ist niedrig; sie steigt unter der Belastung an. Nach Adrenalektomie ist die ACTH-Konzentration im Blut erhöht. Belastung des adrenalectomierten Tieres führt zu einem weiteren Anstieg der ACTH-Konzentration im Blut. Dieser zusätzliche Anstieg ist jedoch an die Intaktheit des Hypothalamus gebunden (SAYERS 26). Die Art der Signalübermittlung von Hypothalamus zu Adenohypophyse ist heute noch nicht geklärt. Sie ist an ein intaktes "Portadersystem" um den Hypophysenstiel gebunden und ihre neurohormonale Natur damit wahrscheinlich (HARRIS "). Es sind jedoch z.Zt. nicht alle tierexperimentellen Ergebnisse zwanglos in einer Theorie zu vereinen. Eine Übersicht über den derzeitigen Stand der Kenntnisse findet sich bei MUNSON (25). Die Natur des Überträgerstoffes ist unbekannt. Adrenalin, das bei jeder Belastung zur Ausschüttung gelangt und als Überträgersubstanz betrachtet wurde, ist nicht das gesuchte Neurohormon, es kommt ihm höchstens eine zusätzliche Rolle bei der Alarmierung von Hypothalamus und Hypophyse zu. Weder Histamin noch Vasopressin sind als die Vermittlersubstanzen sichergestellt. Der Hypothalamus stellt ein Zentrum dar, das die Einflüsse des vegetativen Nervensystems und die Signale der Hirnrinde empfängt, möglicherweise auch auf Schwankungen der Nebennieren-Hormonkonzentration im Plasma empfindlich ist und diese Faktoren zur Regulation der Adenohypophyse integriert (HARRIS 27).

Die ACTH-Regulation beruht somit auf zwei verschiedenen Systemen, die verschiedenen Zwecken dienen. In Situationen, die eine rasche Ausschüttung der Rindenhormone verlangen, wirkt das neurohormonale System des Hypothalamus. Die Dauerregulation aber wird wahrscheinlich über die Blutkonzentration der Rindenhormone ausgeübt.

4.) Tagessrhythmik der Nebennierenrinden-Sekretion.

Während die Sekretion der Nebennierenrinden-Hormone bei ein und demselben Individuum, gemessen an den Urinsteroiden, von Tag

zu Tag wenig variiert, folgt sie innerhalb von 24 Stdn. einem bestimmten Rhythmus. Die Konzentration der Plasmacorticoide erreicht in den frühen Morgenstunden (6 Uhr) einen Höchstwert, um danach den Tag über kontinuierlich abzusinken und zwischen Mitternacht und 2 Uhr einen Tiefpunkt zu erreichen: TYLER (28). Bei stündlicher Messung der 17-Hydroxycorticoidausscheidung ist diese am Vormittag am höchsten und um Mitternacht am tiefsten. Die Eosinophilenzahl folgt diesem Rhythmus mit einer ungefähr 4stündigen Verspätung im umgekehrten Sinne; sie ist nachts am höchsten und sinkt im Verlaufe des Vormittags ab (Abb.9).

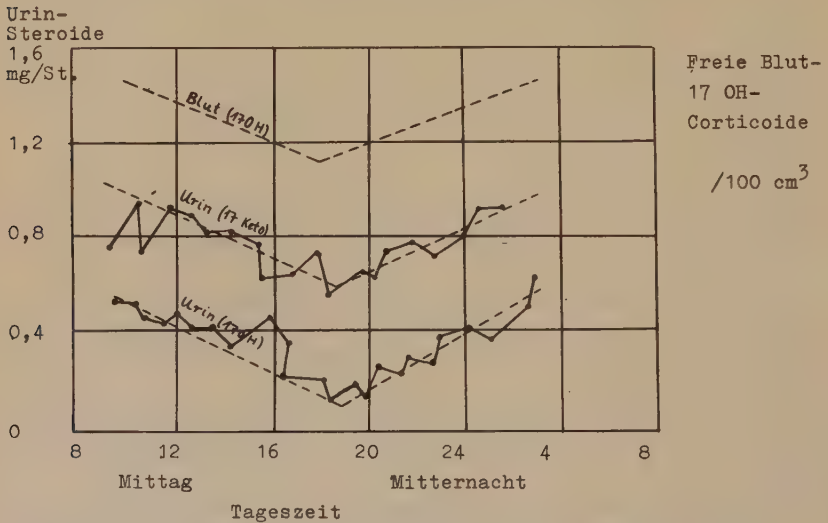


Abb.9. Spontane Tagesschwankungen der Nebennierenfunktion auf Grund der Blut- und Urinsteroide.

5) Die Wirkung der Nebennierenrinden-Hormone

Die Nebennierenrinden-Hormone lassen sich nach ihrer Wirkung in drei Funktionsgruppen einteilen:

I. Mineralcorticoide:

Na-Retention,
K-Exkretion,
eventuell H₂O-Retention,
Ausscheidung der extracellulären Räume.

II. G l u c o c o r t i c o i d e:

Senkung der Glucosetoleranz,
katabole oder antianabole Wirkung,
eosinopenische Wirkung,
lympholytische Wirkung,
antiphlogistische Wirkung,
Behebung einer Diuresestörung.

III. A n d r o g e n e:

Anregung zur Ausbildung der sekundären männlichen
Geschlechtsmerkmale

Anregung der Talgdrüsen = Produktion (bei Überfunktion Akne)
Anabole Wirkung.

Was die Beziehung der chemischen Struktur zur Wirksamkeit be-
trifft, so sind alle Steroide und Mineralocorticoid- und Gluco-
corticoidwirkung Pregnanderivate mit 21-C-Atomen und einer Δ^4 -Keto-
seitenkette in C₁₇. Die Nebennierenandrogene sind Androstanabkömml-
inge mit 19 C-Atomen und einer Ketogruppe an C₁₇. Die Glucocorti-
coidwirkung ist an eine Hydroxyl- oder Ketogruppe an C₁₇ gebunden.
Durch eine zusätzliche Hydroxylgruppe an C₁₇ wird diese Wirkung
gesteigert.

Die Mineralocorticoidwirkung ist von einer Vielzahl struktu-
reller Eigenschaften abhängig, die sich vorläufig nicht zusammen-
fassen lassen. Es stehen grundsätzlich alle Zellen des Organismus
unter dem Einfluss sämtlicher Nebennierenrinden-Hormone. Während
aber als Erfolgsorgan der Mineralocorticoide der tubuläre Nieren-
apparat im Vordergrund steht, greifen die Glucocorticoide wesent-
lich in den Stoffwechsel sämtlicher Zellen ein.

M i n e r a l c o r t i c o i d e

- a) Aldosteron
- b) Cortexon (Desoxycorticosteron)
- c) Natrium-diuretischer Faktor.

G l u c o c o r t i c o i d e

- a) Corticosteron
- b) Fluorocortisol (9 Δ^4 -Fluorohydrocortison)
- c) Cortisol
- d) Cortison
- e) Prednison, Prednisolon.

Zu c) Cortisol (Hydrocortison, S-Hormon)

Cortisol ist der "Hauptvertreter der Glucocorticoide. Die Nebennierensekretion besteht beim Menschen zu 70% aus Cortisol. Im Folgenden ist als dem Prototyp der Glucocorticoide ausschliesslich von Cortisol die Rede. Die Erkenntnisse beruhen jedoch zum Teil auf mit dem gleichsinnig wirkenden Cortison durchgeführten Experimenten. Die Stoffwechselwirkung des Cortisols lässt sich allgemein damit beschreiben, dass dem Körper rasch verfügbare Kohlenhydrate auf Kosten des Eiweiss- und Fetthaushaltes zur Verfügung gestellt werden. Die Wirkung des Cortisols ist damit eine ergotrope; sie führt zu einer Verschiebung des Stoffwechsels von der aufbauenden Phase zum vermehrten Angebot von Betriebsmaterial.

ca) Wirkung auf die Kohlenhydrate

Cortisol vermindert die Glucosetoleranz und Insulinempfindlichkeit. Es fördert die G l u c o n e o g e n e s e, d.h. die Kohlenhydratbildung aus Aminosäuren bzw. Brenztraubensäure unter Mobilisation und Abbau von Eiweiss und Fett. Gluconeogenese ermöglicht die Erhaltung der Glycogendepots der Leber im Fasten. Cortisol hemmt die Glucoserückresorption im proximalen Nierentubulus, fördert gleichzeitig die glomeruläre Filtration und setzt die Nierenschwelle für Glucose herab. Cortisol scheint, entgegen früherer Vermutungen, kein direkter Insulinantagonist zu sein. Seine hyperglykämische Wirkung beruht vorwiegend auf vermehrter Glucoseproduktion in der Leber, nicht auf verminderter peripherer Glucoseutililation. Es ist indessen möglich, dass unter Cortisolzufuhr die Zellen der Peripherie infolge vermehrter Verbrennung von Nichtkohlenhydratmaterial weniger Glucose aufnehmen und verbrennen. Im Gegensatz hierzu übertrifft beim Diabetikus mellitus die gestörte periphere Glucoseutililation die ebenfalls gesteigerte Gluconeogenese an Bedeutung. Ob die Gluconeogenese auf einen vermehrten Eiweissabbau (katabole Wirkung) oder auf eine Hemmung der Eiweissynthese (antianabole Wirkung) zurückgeht, ist noch unentschieden.

Die Erhaltung des Leberglykogens wird sowohl auf eine Förderung der Glykogensynthese als auch auf die Hemmung des Glykogenabbaus zurückgeführt. Die Mobilisation des Leberglykogens durch Adrenalin kann nur in Anwesenheit von Cortisol vor sich gehen. Hochdosierte, langdauernde Cortisonmedikation führt bei einem Fünftel der

Patienten zu einem reversiblen, sogenannten Steroiddiabetes, einem meist gutartigen Diabetes ohne Neigung zu Ketose mit geringer Insulinempfindlichkeit und tiefer Nierenschwelle für Glucose. Es bedarf also für das Manifestwerden des Steroiddiabetes beim Menschen einer Prädisposition; gewöhnlich genügt die funktionelle Reserve der Pankreasinseln, um das Glucoseüberangebot durch vermehrte Insulinproduktion zu kompensieren. Ein latenter Diabetes mellitus kann durch Cortisolapplikation manifest werden; ein manifester Diabetes mellitus wird erheblich verschlimmert.

cb) Wirkung auf das Eiweiß.

Cortisol führt zu einer negativen Stickstoffbilanz, die sich bei reichlicher Kohlehydrat-Eiweiß- oder Kaliumzufuhr vermindern lässt. Ob der Eiweißabbau gefördert oder die Eiweißsynthese gehemmt wird, war auch mit Hilfe von isotonenmarkierten Aminosäuren nicht zu entscheiden; wahrscheinlich werden sowohl katabole als auch antianabole Vorgänge gefördert. Cortisol steigert die Ausscheidung von Aminosäuren. Dies beruht nicht auf einer Senkung der Nierenschwelle, da gleichzeitig die Plasmakonzentration der Aminosäuren ansteigt. Cortisol fördert die Harnsäureausscheidung, ohne deren Serumkonzentration zu beeinflussen. Mit isotonenmarkierter Harnsäure lässt sich zeigen, dass dies auf einer vermehrten Harnsäureclearance beruht.

Die antianabole Wirkung der Glucocorticoide führt über die mangelhafte Eiweißsynthese zu Schädigungen des Skeletts, der Muskulatur und der Haut, beim Kind zu einer Hemmung des Wachstums. Sowohl bei langdauernder, hochdosierter Cortisol- oder Cortison-Therapie als auch beim Cushing-Syndrom führt der Mangel an Aufbau-material für die Knochenmatrix zur Osteoporose, die Muskulatur wird unter Kreatinurie atrophisch, die Haut dünn und lädierbar.

cc) Wirkung auf das Fett.

Über den Einfluss des Cortisols auf den Fettstoffwechsel ist wenig bekannt.

Die bisher vorliegenden Tierexperimente sind zum Teil widersprechend und schwer vereinbar. Adrenalektomie führt zu einer Verarmung der Organe an Fett. Nach Erschöpfung der Kohlehydratreserven wird das Fett angegriffen. Physiologische

Substitutionstherapie stellt die normale Gewebszusammensetzung wieder her. Übermässige Cortisolzufuhr führt jedoch beim Tier nicht zur Fettsucht und hemmt sogar in vitro den Einbau von Acetat in Fettsäuren.

Die Adipositas beim CUSHING-Syndrom lässt sich im Tierversuch nicht reproduzieren und ist nicht erklärt.

cd) Wirkung auf die Elektrolyte.

Cortisol hat eine den Mineralocorticoiden gleichsinnige, nur 15-20 mal schwächere Wirkung auf die Elektrolyte im Plasma und im Urin, indem Natrium retiniert und Kalium vermehrt ausgeschieden wird. Diese Wirkung ist jedoch von der Applikationsart, der Dosierung und der Dauer der Therapie stark abhängig. In niedriger Dosierung kann Cortisol die Natrium-Diurese fördern. Cortisol und Cortexon gleichzeitig in niedriger Dosierung verabreicht, wirken in Bezug auf die Elektrolyte additiv, sodass keine Kopetition vorliegt. Das Plasmakalium kann trotz Zunahme der Kaliurie ansteigen, sodass unter hochdosierter Cortisolapplikation in erster Linie eine Verschiebung des intracellulären Kalium in den extracellulären Raum anzunehmen ist. Beim gesunden Menschen ist die Wirkung unmittelbar beim Einsetzen der Cortisolmedikation am stärksten, sie gleicht sich allmählich aus und kann schliesslich bei fortgesetzter Therapie in das Gegenteil umschlagen, sodass vermehrt Natrium ausgeschieden und Kalium retiniert wird. Möglicherweise beruht die Kaliumretention auf einer vermehrten Glycogenablagerung in der Leber. Die Zellen verarmen an Kalium, das gegen Natrium- und H-Ionen des extracellulären Raumes ausgetauscht wird. Es kommt zur fixen Alkalose. Ein direkter Einfluss auf die H-Ionenausscheidung scheint nicht zu bestehen, sie hängt vielmehr von der Phosphatausscheidung ab. Auch ist keine Förderung der Bikarbonatrückresorption unter Cortisol nachweisbar, sodass die Alkalose nur eine Folge der Kaliumverschiebung ist. Calcium- und Phosphorausscheidung werden durch Cortisol gefördert. Sie übertreffen die aus der Stickstoffbilanz berechneten theoretischen Werte; vermehrte Phosphatclearance wird dafür verantwortlich gemacht.

ce) Wirkung auf den Wasserhaushalt.

Cortisol führt im Wasserhaushalt zu einer Verschiebung des Wassers aus dem intracellulären in den extracellulären Raum.

Die Unfähigkeit zur raschen Diurese nach Wasserbelastung war als Symptom des Morbus ADDISON lange bekannt und hat als diagno-

stischer Test Verwendung gefunden. Cortexon vermag die Wasserhaushaltstörung nicht zu beeinflussen, obwohl es die Elektrolyte normalisiert. Cortisol stellt aber die Fähigkeit zur raschen Diurese wieder her. Das mangelnde Diuresevermögen bei Nebennierenausfall beruht weder auf verzögerter Resorption aus dem Magen-Darm noch auf gestörter Nierenfunktion. Früher wurde angenommen, dass das antidiuretische Hormon bei Nebennierenausfall vermindert abgebaut wird; diese Hypothese scheint heute nicht mehr gesichert und ist zu überprüfen.

Hingegen lässt sich durch Messungen der Erythrocytengröße und der "mittleren korpuskulären Hämoglobinkonzentration" nachweisen, dass bei Nebennierenausfall eine Verschiebung des extracellulären Wassers in den intracellulären Raum stattfindet. Diese Störung wird durch Cortisol aufgehoben.

cf) Wirkung auf das Gewebe.

Cortisol wirkt auf das Gewebe nicht einheitlich, indem die Empfindlichkeit der Zellen gegenüber Cortisol je nach ihrer Abstammung und ihrem Entwicklungsstand verschieden ist."

Im Allgemeinen werden die vom Entoderm abstammenden Gewebe wenig, die mesenchymalen und ektodermal-epithelialen Anteile dagegen stark beeinflusst. Die Cortisolwirkung ist zudem in hohem Maße von der Species abhängig, sodass sich die im Tierversuch gewonnene Erkenntnis nur bedingt auf die menschliche Pathologie übertragen lassen. Cortisol greift an einzelnen Geweben direkt an, an anderen nur indirekt über Stoffwechselveränderungen. Direkte Wirkungen werden am Bindegewebe, am lymphatischen System und Blut gesehen, indirekte an Muskulatur und Skelett.

B i n d e g e w e b e

Wenig differenzierte mesenchymale Gewebe werden besonders stark beeinflusst, reife Stadien, wie z.B. Bindegewebe in ver-narbendem Granulationsgewebe dagegen kaum. Das Fibroblastenwachstum wird gehemmt, die Kollagenfasern werden in eine homogene Masse umgewandelt, und die Grundsubstanz wird reduziert. Die elastischen Fasern sind nicht betroffen, erscheinen aber infolge des Gewebeschwundes dichter gelagert. Am deutlichsten kommt diese Bindegewebehemmung bei entzündlichen Prozessen im Rahmen der Granulationsgewebewucherung zur Geltung. Es werden dabei aber nicht nur proliferative, sondern auch exsudative Prozesse

betroffen. So wird die Exsudation durch eine Hemmung der Vascularisation und eine Erniedrigung der Capillardurchlässigkeit vermindert. Gleichzeitig werden Leucocyteninfiltration und Phagocytose eingeschränkt.

Wo die entzündlichen Vorgänge sinnvoll sind, wie bei der Infektionsabwehr, ist diese Cortisolwirkung von Nachteil. Wo aber, wie bei der hyperergischen Entzündung allergischer Zustände, durch die entzündlichen Vorgänge der Organismus Schaden leidet, ist diese antiphlogistische Cortisolwirkung von höchster therapeutischer Bedeutung. Die antiphlogistischen Eigenschaften des Cortisols kommen erst bei einer Dosierung zur Geltung, die eindeutig über der physiologischen Dosis von 30-40 mg, d.h. der Dosis, die der Eigenproduktion unter normalen Umständen entspricht, liegt.

Als Faustregel kann gelten, dass antiphlogistische Wirkungen sich erst mit einer Dosierung von über 75 mg Cortisol je Tag beim Erwachsenen (45 mg/m^2 beim Kind) erzielen lassen.

Eng verknüpft mit den Entzündungsvorgängen ist die Wundheilung, die durch diese antiphlogistische Cortisolwirkung ebenfalls gehemmt wird. Es wird dabei besonders die Granulationsgewebsbildung hintangehalten, während der Einfluss auf die Epithelisierung nur gering ist. Praktisch wird jedoch die Wundheilung bei mit hohen Cortisoldosen behandelten Patienten wenig beeinflusst. Die Operationswunden nach Adrenalektomie heilen auch unter einer Cortisol-dosierung von 50-100 mg täglich nicht wesentlich verzögert. Der antiphlogistischen Wirkung der Glucocorticoide wird von SELYE eine prophlogistische der Mineralcorticoide entgegengesetzt. Mit grossen Dosen Cortison können unter exzessiver Kochsalzzufuhr oder einseitiger Nephrektomie Entzündungsvorgänge gefördert werden. Diese Cortexonwirkung lässt sich durch Cortisol wieder aufheben. Es ist aber fraglich, ob diese experimentellen Beobachtungen zur physiologischen und pathophysiologischen Wirkung der Mineralocorticoide in Beziehung stehen.

L y m p h a t i s c h e s G e w e b e u n d T h y m u s

Unter Cortisolbehandlung verschwinden die Lymphocyten in den Lymphknoten und im Thymus. Das reticuläre Gewebe schrumpft. Seine Kerne werden pyknotisch, das Reticulumfasernetz wird aufgesplittert. Aus der Seltenheit der Übergangsformen zwischen unreifen und reifen

Lymphocyten und aus den Degenerationerscheinungen an den Mutterzellen wird geschlossen, dass die Genese der Lymphocyten und Thymocyten gestört ist. Die Beeinflussung der phagocytären Tätigkeit des Reticuloendothelialen Systems wird jedoch nicht einheitlich beurteilt.

cg) Wirkung auf die Blutzellen.

Die Zahl der zirkulierenden Blutzellen wird durch das Cortisol massgebend beeinflusst. Während unter Cortisoleinwirkung die Leucocyten insgesamt zunehmen, sinkt die Zahl der Eosinophilen und der Lymphocyten. Die Trombocytenzahl nimmt zu. Die Wirkung auf das rote Blutbild ist weniger eindeutig; Adrenalektomie führt zu normochromer normocyitärer Anämie mit erhöhter osmotischer Resistenz der Erythrocyten, was sich durch Cortisolapplikation verhindern lässt. Während die Polycythämie als Symptom des CUSHING-Syndroms vorkommt und die Anämie zum Morbus ADDISON gehört, wurde bis heute Polycythämie als Folge der Cortisolmedikation nicht beobachtet.

E o s i n o p h i l e.

Die Zahl der Eosinophilen verhält sich im allgemeinen umgekehrt proportional der Cortisolkonzentration im Plasma, wenn die Eosinophilenzahl individuell auch stark variiert. Die Cortisoleosinopenie ist von grossem diagnostischem Wert; sie tritt sowohl nach peroraler als auch bei intravenöser Cortisolapplikation ein und erreicht in 4 Std. das Maximum. Bei intramuskulärer Cortisolinjektion ist die Resorption zu langsam, um einen eindeutigen eosinopenischen Effekt hervorzurufen. Mit dem Absinken der Cortisolkonzentration im Blut kehren die Eosinophilen zu ihrem Ausgangsniveau zurück. Bei anhaltender, hoher Cortisolblutkonzentration bleibt die Eosinophilenzahl dauernd tief. Der Mechanismus dieser eosinopenischen Cortisolwirkung ist bis heute noch nicht eindeutig geklärt. Als Ursache wurden erwogen:

- 1.) Hemmung des Nachschubs aus dem Knochenmark.
- 2.) Fixierung und Abbau in besonderen Organen (Milz, Lunge, RES).
- 3.) Direkte Zerstörung der Eosinophilen durch das Cortisol.

Die Befunde über den Einfluss des Cortisols auf die Eosinophilen des Knochenmarks sind widersprechend. Cortisol wirkt auch ohne Milz eosinopenisch. Eine Zunahme der Abbauformen von eosinophilen Leukozyten in Körperflüssigkeiten unter Cortisol wurde zwar beobachtet; eingehende Untersuchungen liessen jedoch eine

direkte Einwirkung von Cortison und Cortisol auf die Eosinophilen ausschliessen: ESSELLIER (29) und Mitarbeiter. Blockierung des RES hebt die eosinopenische Wirkung des Cortisols auf. Cortisol scheint einerseits die Eosinophilen für die nebennierenunabhängigen Abbaukräfte zu sensibilisieren andererseits hemmt Cortisol die Ausschwemmung der Eosinophilen aus Organen, wo sie entstehen, gelagert oder abgebaut werden. Es ist möglich, dass Cortisol in die Enzymsysteme des Nucleinstoffwechsels eingreift.

L y m p h o c y t e n.

Die Lymphocytenzahl erreicht - im Gegensatz zu den Eosinophilen - auch bei kontinuierlicher Cortisolzufuhr nach kurzer Zeit wieder ihren Ausgangswert. Ob Cortisol die Lymphocyten abbaut oder ob die kurzzeitige Lymphopenie auf einer Ausschwemmungshemmung aus dem RES beruht, ist ebenfalls nicht geklärt. Die lymphopenische Wirkung umfasst sowohl die Lymphocyten im circulierenden Blut wie auch die fixen Lymphocyten des lymphatischen Gewebes und des Thymus'.

N e u t r o p h i l e L e u c o c y t e n.

Die Zahl der neutrophilen Leucocyten steigt unter Cortisolwirkung an. Dies beruht auf einer Stimulation des Knochenmarks, denn anhaltende Cortisoltherapie kann zu einer myeloischen Hyperplasie führen. Andererseits wurden fettige Infiltration des Marks und eine Verschiebung im Verhältnis von Erythroblasten zu Myeloblasten zugunsten der ersteren unter Cortisol gefunden. Die Befunde über die Einwirkung des Cortisols auf das Knochenmark sind im übrigen von der Dosierung, der Dauer der Versuche und den Tierspecies abhängig.

T h r o m b o c y t e n.

Die Thrombocytenzahl wird durch Cortisol erhöht und erreicht nach 6 Std. ein Zuwachsmaximum von +30 bis +60%. Bei geeigneter, zuverlässiger Zähltechnik der Thrombocyten kann die Thrombocytose ebenso wie die Eosinopenie diagnostisch wertvoll sein. Der Antithrombingehalt wird durch das Cortisol gleichzeitig gesenkt, während die Beeinflussung der übrigen Gerinnungsfaktoren noch unklar ist. Im gesamten wirkt Cortisol fördernd auf die Blutgerinnung ein.

ch) Wirkung auf die Kreislauforgane.

Hypotonie als Symptom des Morbus ADDISON, Hypertonie als Symptom des Morbus CUSHING machen eine Beteiligung des Cortisols am Hypertoniemechanismus wahrscheinlich. Während aber Cortisol nach Adrenalektomie den normalen Blutdruck wieder herstellen kann und bei Nierenschädigung zu Hypertonie führt, lässt sich beim

Gesunden auch durch hochdosierte und langdauernde Cortisoltherapie nur bei besonderer Disposition einen Hochdruck hervorrufen. Der Hypertensingehalt des menschlichen Serums wird nicht beeinflusst, dagegen besteht ein Synergismus zwischen dem Noradrenalin und dem Cortisol, indem dem Cortisol eine "bedingende Funktion" ("permissive Wirkung") für Noradrenalin zukommt. Mit anderen Worten: Noradrenalin wirkt nur in Anwesenheit von Cortisol blutdrucksteigernd, Cortexon ist hingegen ohne Einfluss. Cortisol kann die Gefässe auch morphologisch verändern. Im Tierversuch treten Gefässreaktionen auf, die denen der KIMMELSTIEL-WILSONschen-Krankheit der Diabetiker gleichen.

Beim Menschen wurden in der Retina unter Cortisolapplikation Veränderungen gefunden, die jener der Retinopathia diabetica ähnlich waren. Die Kapillarresistenz nimmt zwar zu, die grösseren Gefässe werden aber brüchiger, sodass es zu Suffusionen kommen kann, wie sie vom Morbus CUSHING her bekannt sind. Es scheinen gewisse Beziehungen zwischen Cortisolwirkung auf die Gefässe und arteriosklerotischen Veränderungen zu bestehen. Das Serumcholesterin wird unter Cortison nicht verändert; nach langer, hochdosierter Cortisontherapie konnten trotzdem bei 11-jährigen Kindern arteriosklerotische Gefässveränderungen aufgefunden werden. Hingegen hat das Cortisol offenbar keinen Einfluss auf die in Beziehung zur Arteriosklerose stehenden S_{10-20} Lipoproteine.

ci) Wirkung auf den Magendarmtrakt.

Cortisol fördert Salzsäure- und Pepsinproduktion der Magenschleimhaut, sodass vermehrt Uropepsin ausgeschieden wird. Die Bestimmung der Uropepsinausscheidung kann auch zu diagnostischen Zwecken als indirekter Nachweis einer Cortisolsekretion verwendet werden. Bei perniziöser Anämie und nach Gasterektomie bleibt Cortison wirkungslos; diese Wirkung ist unabhängig vom Nervensystem. Unter Cortisontherapie können Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre entstehen oder bestehende Geschwüre exacerbieren.

Cortisol fördert die Gallensekretion. Möglicherweise beruht hierauf der günstige Effekt des Cortisons bei Hepatitis und Lebercirrhose. Die Beeinflussung der Resorptionsverhältnisse im Darm durch Cortison ist noch wenig bekannt. Besserung der Resorption von Fett, Eiweiss und Vitamin A bei der Sprue durch freies Cortisol oder ACTH, nicht aber durch Cortisol- oder Cortisonacetat wurde beobachtet.

ej) Wirkung auf das Nervensystem.

Hochdosierte Cortisonzufuhr kann beim Tier zu Chromatolyse und cytoplasmatischer Vacuolisation in den hypothalamischen paraventriculären und supraoptischen Kerngebieten führen.

Das verlangsamte Elektroencephalogramm des ADDISON-Kranken wird durch die Erhaltungsdosis von 25 mm täglich wieder normalisiert. Bei Morbus CUSHING und nach hochdosierter Cortisontherapie finden sich abnorme Encephalogramme, die nicht auf eine Veränderung des Glucosestoffwechsels zurückgehen. Cortisol steigert die Erregbarkeit des Gehirns, was an der Senkung der Elektroschwellen für generalisierte Krämpfe nachweisbar ist, während das Cortexon umgekehrt wirkt.

Cortisoltherapie kann zur Bildung eines endokrinen Psychosyndroms führen, das gekennzeichnet ist durch langdauernde Veränderungen von Stimmung und Triebhaftigkeit, heftige Stimmungsschwankungen und plötzliche triebhafte Impulse mit Steigerungen zu eigentlichen, wenn auch kurzdauernden Psychosen.

ek) Wirkung auf die Schwangerschaft.

Bei Ratten, nicht aber bei Affen wurden Missbildungen des Fötus bei hochdosierter Cortisontherapie während der Schwangerschaft festgestellt. Beim Menschen hat bisher eine Schädigung des Fötus durch Cortison- bzw. ACTH-Therapie während der Schwangerschaft in der für antiphlogistische Therapie üblichen Dosierung nicht nachgewiesen werden können. Höchstens kann eine intensive Behandlung in den letzten Schwangerschaftswochen eine vorübergehende Nebenniereninsuffizienz (hypoglykämisches Koma) beim Neugeborenen bewirken.

el) Wirkung auf den Gesamtorganismus.

Das Cortisol spielt eine massgebende Rolle in dem Abwehrmechanismus des Körpers, in der unspezifischen sowohl wie in der spezifischen Resistenz. Die Schutzlosigkeit des nebennierenlosen Patienten ist seit dessen klassischer Beschreibung durch ADDISON bekannt. Auf der Steigerung der Gifttoleranz nebennierenloser Tiere beruht eines der klassischen Testverfahren zum Nachweis von Nebennierenhormonen.

Worauf die eindruckliche Hebung der unspezifischen Resistenz durch das Cortisol beruht, ist wenig bekannt. Dessen Stoffwechselwirkungen, vor allem die rasche Disposition von Glucose, die Beeinflussung von Enzymsystemen könnten mitwirken. Die Rolle der Glucocorticoide in der unspezifischen Resistenz steht im allgemeinen

Adaptationssyndrom zur Diskussion.

Der Einfluss des Cortisols auf die spezifischen Abwehrvorgänge die Immunität, steht in enger Beziehung zu dessen antiphlogistischer Wirkung. Die antiphlogistische Wirkung ist nicht nur auf die Hemmung lokaler entzündlicher Prozesse beschränkt, auch Allgemeinreaktionen wie Fieber, toxische Allgemeinsymptome werden durch das Cortisol entscheidend beeinflusst. Die Resistenz kann durch diese antiphlogistischen Wirkungen jedoch nicht nur gefördert, sie kann auch vermindert werden, indem die Verhinderung der entzündlichen Reaktion nicht unbedingt nützlich ist und der Verbreitung der Infektionsstoffe Vorschub leisten kann.

Entgegen früheren Berichten beruht die Verhinderung allergischer Reaktionen auf einer Art Änderung der Reaktivität des Gewebes. Die Antigen-Antikörperreaktion selbst lässt sich nicht unterdrücken, die Histaminbildung wird nicht gehemmt. Nur bei erworbener hämolytischer Anämie scheint die günstige Cortisolwirkung auf einer Elimination der Antikörper zu beruhen.

zu d) C o r t i s o n

Das Cortison wurde aus Nebennierenrinde isoliert, ist jedoch weder im Nebennierenvenenblut noch im peripheren Blut nachgewiesen worden. Es kommen dem Cortison grundsätzlich die gleichen physiologischen Wirkungen wie dem Cortisol zu, nur sind sie um $1/4-1/3$ schwächer. Während Cortisol bei lokaler Anwendung antiphlogistisch wirkt, besteht für Cortison im allgemeinen diese Applikationsmöglichkeit nicht. Die Nebenwirkungen des Cortisons auf die Psyche sind sehr viel stärker, die Elektroschockschwelle wird mit Cortison mehr gesenkt als mit Cortisol.

Über die Synopsis der physiologischen und pharmakologischen Wirkungen natürlicher und synthetischer Nebennierenrinden-Hormone siehe Schema 4, S.41.

H o r m o n e	Mineralo- corticoid Wirkung	Gluco- corticoid Wirkung	Androgene Wirkung
Mineralcorticoide			
Aldosteron (l.m.)	+ + + + 500	o	o
Cortexon (i.m.)	+ + + 20	o	o
Corticosteron (P.O.)	+ + 3	+ 0,1	o
Fluorocortisol	+ + + + 500	+ + + 20	
Cortisol	+ 1	+ + 1	Metaboliten minimal
Cortison	+ 0,75	+ + 0,75	Metaboliten minimal
Prednison, Prednisolon	o	+ + + 4	?
Androgene			
11-Hydroxyandrosterdion	o	o	+
(Testosteron)	(+)	o	(+ + + +)

Schema 3: Synopsis der physiologischen und pharamkologischen Wirkungen natürlicher und synthetischer Nebennierenrinden-Hormone.

Die Vergleichszahlen beziehen sich auf die Wirkung von Cortison-Acetat p.o., es handelt sich um approximative Durchschnittswerte aus verschiedenen Versuchen am Menschen.

Die beiden, natürlich nicht vorkommenden, synthetischen Steroide sind reine Glucocorticoide. Ein Unterschied in der Wirkung zwischen Prednison und Prednisolon ist nicht gesichert. Sie haben beide die 4-5-fache Glucocorticoidwirkung des Cortisols, eine Mineralocorticoidwirkung fehlt fast vollständig. Natrium wird nicht retiniert, eine vorübergehende negative Kaliumbilanz entspricht dem aus dem Gewebeabbau freiwerdenden Kalium.

Diese Eigenschaften machen diese synthetische Steroide für die antiphlogistische Therapie besonders geeignet, da auch bei hoher Dosierung die störende Natriumretention fehlt. Soweit heute beurteilbar ist, sind die übrigen Nebenwirkungen, wie Abnahme der Glucosetoleranz, Vollmondgesichtsbildung, Acne bei entsprechender Dosierung ebenfalls 4-5 mal schwächer als beim Cortisol. Die HCL-Sekretion, nicht aber die Pepsinsekretion der Magenschleimhaut soll sogar stärker gefördert werden.

Für die Substitutionstherapie bei Nebennierenausfall bietet

Prednison und Prednisolon keinen Vorteil. Sie haben, verglichen mit Cortisol, eine dreifache, mit Cortison eine vierfache Hemmwirkung auf die ACTH-Produktion der Hypophyse. Bei lokaler Applikation scheinen sie wenig wirksam zu sein.

Weiter, natürlich nicht vorkommende Pegnanderivate, wie das 2-Methyl-9 -Fluorocortisol mit noch stärkerer Glucocorticoid- und Mineralcorticoid-Aktivität befinden sich z.Zt. in tierexperimenteller Erprobung.

Test auf ECTH-Produktions-Hemmung durch Cortison, Cortisol oder Fluorocortisol.

Bei Nebennierenfunktion, wie dem CUSHING-Syndrom oder dem adrenogenitalen Syndrom ist es wichtig, zwischen Nebennierenhyperplasie und Nebennierentumor zu unterscheiden. Durch Hemmung der Adrenohypophyse mit Cortison, Cortisol oder Fluorocortisol lässt sich bei Nebennierenhyperplasie ein Abfall der 17-Ketosteroide erzielen, während diese bei Nebennierentumoren unbeeinflusst bleiben. Die 17-Hydroxycorticoide eignen sich zur Beurteilung der Hemmwirkung nur bei Verwendung des Fluorocortisols, da Cortison und Cortisol selbst als Hydroxycorticoide ausgeschieden werden. Bei der Bewertung ist darauf zu achten, dass etwa 5% des zugeführten Cortisons oder Cortisols als 17-Ketosteroide ausgeschieden werden.

Beim adrenogenitalen Syndrom genügen einige Tage Cortisonacetat p.o., um das für Nebennierenhyperplasie charakteristische Absinken der 17-Ketosteroide nachzuweisen.

JAILER (30) bestimmt die 17-Ketosteroide an 9 aufeinanderfolgenden Tagen. Vom 3. bis einschliesslich 7. Tag werden 2 mal täglich 100 mg/m² Cortisonacetat intramuskulär gegeben. Bei Nebennierenhyperplasie sinken die 17-Ketosteroide unter der Cortisontherapie ab, bei Tumoren nicht. SEGALOFF (31) prüfte die 17-Ketosteroide in einem vierstündigen Urin und in einem Urin während einer vierstündigen Infusion von 100 mg Cortisol. Bei Hyperplasie sinken die 17-Ketosteroide in der zweiten 4-Std-Urinportion ab. FORSHAM (32) gibt während drei Tagen 6 stündlich 1 mg Fluorocortisol und bestimmt die Urinsteroide vorher und am dritten Versuchstag. Es besteht noch zu wenig Erfahrung mit diesen Testen, als dass sie normiert und auf ihre Zuverlässigkeit hin beurteilt werden können.

II. Die Therapie mit den Glucocorticoiden.

Die Aufgabe dieser Arbeit ist es nun, das Verhalten von Leucocytenanzahl, Senkung, Temperatur, Takata und Weltmann'sche Reaktion, Galaktosebelastung und Bromthaleintest, sowie der Serumproteine bei der Therapie mit ACTH und Cortison zu verfolgen.

- a) Möglichkeiten
- b) Vorliegende Literaturberichte
 - 1.) SCHWARZ und J.WÜST, München

Über das Verhalten der Serumproteine nach ACTH-Belastung bei der chronischen Entzündung ist bereits eine Arbeit von SCHWARZ und WÜST (33) aus der II.Medizinischen Klinik der Universität München im Jahre 1954 erschienen. Die Autoren geben dabei folgendes an:

- α) Der Albumin-Globulin-Quotient verhält sich uncharakteristisch
- β) Nach einer Gabe von 50 I.E. ACTH (Cortrophin-Organon) sinken die vermehrten heterogenen breitbasigen γ -Globuline deutlich ab, und die α -2-Globuline steigen an, die übrigen Fraktionen lassen keine statistisch sicheren Aussagen zu.
- γ) Die Veränderungen im Elektrophorogramm treten schon nach 4 Std. auf und sind nach 24 Std. noch deutlich nachweisbar.

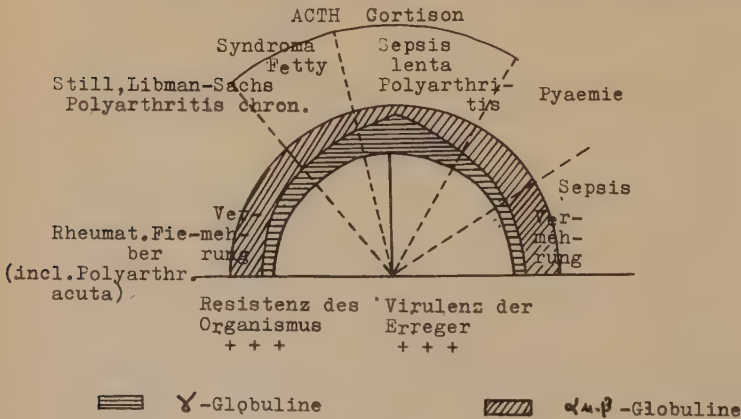


Abb. 10: Verhalten der Serumproteine bei Cortison- und ACTH-Behandlung.

2.) E.SOMMER (Schweiz)

E.SOMMER beschreibt in der Schweizer Medizinischen Wochenschrift (34) einen weiteren Fall: bei einem Patienten mit BOECK-schem Sarkoid der Lungen wurde durch Cortison-Behandlung eine mässige Senkung der γ -Globuline erreicht, die jedoch nach Absetzung des Cortisons wieder beträchtlich anstiegen. Der Ausgangswert betrug 22-25% γ -Globuline im Serum.

3.) HUBER, T.E. und WIKEY, A.T.

HUBER, T.E. und WIKEY, A.T. (35) geben in einem Bericht über 200 Patienten mit infektiöser Hepatitis Folgendes an: 100 dieser Patienten wurden mit Cortison behandelt (50% oral und 50% intravenös). Die Applikationsart des Cortisons war für den Effekt belanglos. Unter Cortisonbehandlung konnte man bei diesen Patienten schnellen Rückgang des Ikterus, verbesserten Bromsulphthalein- und Galaktosebelastungstest, Rückgang der γ -Globuline und Normalisierung der Senkung feststellen. Die Cortison-Behandlung war bei diesen Patienten sehr wirkungsvoll, es wird aber empfohlen, Cortison in diesen Fällen nicht routinemässig einzusetzen, sondern nur dann, wenn die Patienten auf die übliche Therapie nicht ansprechen.

4.) HOCH - LIGETT, G. und IRVINE, K. USA.

Von HOCH - LIGETT, G. und IRVINE, K. (36) wurden verschiedene Hormone bei Ratten angewendet, um Veränderungen der Serum-Eiweissfraktion mit N-Bilanz zu studieren.

Ergebnisse:

1. Nur Cortison bedingte eine Zunahme der Gesamteiweisskörper im Serum.
2. ACTH senkte den Albuminanteil; Testosteron, Hydrocortison, Cortison erhöhten die Albuminkonzentration.
3. Insulin erhöhte die α_1 -Globuline.
4. Oestrogen erhöhte die α_2 -Globuline.
5. Hydrocortison, nicht aber Cortison, senkte den γ -Globulinspiegel.
6. Andere HVL und NNR-Hormone, Progesteron und Thyroxin hatten keinen Einfluss auf das Serumeiweiss.

c) Eigene Erfahrungen:

- 1) Name G., Josef

Beruf: Bäckermeister

Geburtsdatum: 28.10.24

Diagnose: Polyarthrititis mit akut entzündlichen Erscheinun-

gen in mehreren Gelenken (rheumatica vera).

Anamnese: Der Patient bekam ohne irgendwelche infektiösen oder entzündlichen Vorkrankheiten etwa vor 3 Jahren schubweise Schmerzen in verschiedenen Gelenken. Während die ersten Schübe nur leicht ohne irgendwelche Gelenkveränderungen, wie auch ohne Temperaturen verliefen, bekam jetzt der Patient z.T. dicke Gelenkschwellungen, insbesondere am rechten Kniegelenk. Einzelne Gelenke versteiften teilweise (Ellenbogengelenk, Handgelenk, kleine Fingergelenke).

Verlauf: Beginn der Prednison (Decortin-H)-Behandlung mit 70 mg am ersten Decortin-Behandlungstag. Am zweiten, dritten und vierten Tag 7 Tabletten (35 mg Decortin), vom fünften bis zehnten Tag 5 Tabletten (25 mg Decortin), am elften und zwölften Tag 4 Tabletten (20 mg), am dreizehnten und vierzehnten Tag 3 Tabletten (12 mg), am fünfzehnten einschl. achtzehnten Tag 1 Tablette (5 mg); alle vierzehn Tage 40 mg Depot-ACTH i.m.

Nach 18 Tagen Behandlung mit Decortin-H (Prednison) ging die Senkung vom Ausgangswert 18/36 wieder auf normale Werte von 2/5 zurück. Die Temperatur blieb unverändert, die Leucocytenanzahl nahm ab.

2) Name G., Andreas

Beruf Postbeamter

Geboren: 17.5.03

Diagnose: Lebercirrhose mit chronisch-cholangitisch-cholecystitischen Prozessen.

Anamnese: Es handelte sich bei diesem Patienten um eine laparoskopisch gesicherte Lebercirrhose, verursacht vielleicht durch eine Hungerdystrophie. Es bestand aber auch schon seit 1944 ein Magenleiden mit starkem Erbrechen nach dem Essen. 1956 konnte dann röntgenologisch ein Magen- und Zwölffingerdarmgeschwür festgestellt werden.

Verlauf: Beginn der Decortin-Behandlung am ersten, zweiten und dritten Behandlungstag mit 6 Tabletten ($6 \times 5 = 30$ mg), am vierten Tag 5 Tabletten ($5 \times 5 = 25$ mg), am fünften Tag 4 Tabletten ($4 \times 5 = 20$ mg), vom sechsten bis vierzehnten Tag 3 Tabletten ($3 \times 5 = 15$ mg), vom fünfzehnten bis dreiundzwanzigsten Tag 1 Tablette ($1 \times 5 = 5$ mg); dazu wurde jede Woche 2x25 E ACTH gespritzt. Unter dieser Behandlung traten folgende Veränderungen ein:

die Temperatur nahm ab, desgleichen die γ -Globuline, die Senkung veränderte sich von 50/90 auf 27/21; die Leucocytenanzahl blieb unveränderlich normal. Der Ausfall der Takata-Reaktion veränderte sich von doppelt positiv auf einfach positiv. Die Verlängerung des Weltmannbandes verminderte sich von 8 KB auf normale Werte (6 KB).

3) Name: F., Rudolf

Geboren: 11.5.03

Beruf Diplomkaufmann

Diagnose: Coma Hepaticum; Exitus

Anamnese: Der Patient kam am 29.3. im Coma hepaticum ad Exitum.

Ergebnis der am 23.1. vorgenommenen Laparoskopie:

schwere atrophische Lebercirrhose, schweres klinisches Zustandebild, in dessen Mittelpunkt der immer wieder nachlaufende ausge dehnte Aszites stand.

Verlauf: Decortin-Verträglichkeit war bei diesem Patienten schlecht (der Patient bekam schon nach relativ geringen Mengen einen psychotischen Verwirrheitszustand). -

Beginn der Decortin-Behandlung vom ersten bis vierten Tag

12 Tabletten (12x5 = 60 mg), am fünften Tag 10 Tabletten

(5x10 = 50 mg), vom sechsten bis neunten Tag 5 Tabletten (5x5

= 25 mg), vom zehnten bis vierzehnten Tag abgesetzt, vom fünf-

zehnten bis siebenundzwanzigsten Tag 1 Tablette täglich (1x5 =

5 mg), vom siebenundzwanzigsten bis siebenunddreißigsten Tag

jeden zweiten Tag 1 Tablette (1x5 = 5 mg).

Folgende Veränderungen traten ein: die Temperatur war ursprünglich wechselnd zwischen abendlicher Normaltemperatur und Fieber bis zu 38°. Bei zunehmender Decortin-Medication nahm die Neigung zu abendlicher Temperatur ab, bei abnehmender Decortin-Medication wieder zu. Die γ -Globulinmenge verminderte sich von 41% auf 35%. Weltmann und Takata blieben unverändert (Takata 5 fach +, Weltmann 7 1/2 KB). Die Senkung und Leucocytenanzahl sind nicht kontinuierlich bestimmt worden, sodaß eine Kontrolle etwaiger Veränderungen nicht möglich war.

4) Name: V., Gerda

Geburtsdatum: 7.3.39

Beruf: Maschinenstrickerin

Diagnose: Akute Polyarthrititis rheumatica.

Anamnese: Die Patientin gab bei der Aufnahme Schmerzen in beiden

Sprunggelenken an, insbesondere im rechten. Die Gelenke waren geschwollen, leicht gerötet und warm. Die rektale Temperatur betrug 39,4 C., die Leucocytenanzahl war auf 12000 erhöht und die BKS auf 110/140 beschleunigt. Die Tonsillen waren rot, mittelgross und enthielten etwas exprimierbaren Eiter. Das EKG zeigte eine verlängerte Überleitungszeit mit Abflachung der T-Zacken in Ableitung III, sodass mit allergrösster Wahrscheinlichkeit auch ein frischer rheumatischer Myokardprozess vorlag. Über dem Herzen war lediglich eine systolische Unreinheit zu hören: kein Anhalt für eine Endocarditis.

Verlauf: Die Patientin wurde 35 Tage unter Decortin-(Prednison) Behandlung behalten, d.h. die ersten acht Tage mit 30 mg pro Tag und weitere vier Tage mit 20 mg, dann sieben Tage mit 20 mg pro Tag, am Schluss 2 mg pro Tag. Dabei waren folgende Veränderungen zu beobachten:

Die Leucocytenzahl sank von 12000 auf 8400 ab, die Temperatur ging von 39,2 auf 36,8 zurück, die Senkung erniedrigte sich von 110/130 auf 8/32.

5) Name: W., Mar ärzte

Geboren: 1.3.14

Beruf: Kontoristin

Diagnose: Purpura Schönlein-Henoch Polyarthrititis

Anamnese: Anamnestisch gab die Patientin an, dass sie mit 5 und 16 Jahren eine akute Polyarthrititis durchgemacht habe, wobei bei der letzteren auch eine Pancarditis vorhanden gewesen sei. Mit 22 Jahren hatte sie starke Herzbeschwerden in Form von Stenocardien, war aber nach einer halbjährigen Behandlung wesentlich gebessert. Ausserdem machte sie mehrere Sinusitiden durch. Zehn Tage vor der Aufnahme fühlte sie sich nicht wohl, bekam Gliederschmerzen und ein ausgesprochenes Krankheitsgefühl.

Verlauf: Jeden siebten Tag 20 mg ACTH.

Beginn der Decortin-Behandlung bei dieser Patientin: vom ersten bis achten Tag Decortin-Behandlung mit 40 mg, neunten und zehnten Tag mit 30 mg, elften bis vierzehnten Tag mit 15 mg pro Tag, sechszehnten und siebzehnten Tag Decortin-Behandlung mit 10 mg pro Tag, achtzehnten, neunzehnten und zwanzigsten Tag mit der Menge von 5 mg pro Tag.

Daraufhin kam es innerhalb weniger Tage zu einem imponierenden Rückgang der Effloreszenzen und die Patientin erholte sich auch im weiteren Verlauf sehr gut. Folgende Veränderungen ergaben sich: die Temperatur sank ab, (d.h. von 37,5 auf 37,0), die γ -Globuline nahmen ab, d.h. die Menge von Globulin im Serum von 23,3% auf 18,6%. Die Senkung war und blieb normal.

6) Name: W., Kathrina

Geboren: 21.10.10

Beruf: Hausangestellte

Diagnose: Akute Polyarthrititis reumatica.

Anamnese: Anamnestisch gab die Patientin an, dass sie schon seit 1 1/2 Jahren unter teilweise sehr heftigen Schmerzen im Rücken und in der Steissbeingegegend zu leiden hatte. Drei Wochen vor der Aufnahme war es plötzlich unter gleichzeitigem Temperaturanstieg zu einer Schwellung und Schmerzen im rechten Sprunggelenk gekommen. Dann wurden das linke Fussgelenk und die Fingergelenke betroffen.

Im Blutbild und in der Elektrophorese zeigten sich deutlich akut entzündliche Symptome. Die BKS war mit 55/82 erhöht.

Verlauf: Die Patientin stand ungefähr 66 Tage unter Behandlung mit Decortin H (Prednison) und ACTH-Depot und zwar: vierzehn Tage mit 6 Tabletten (5x6 = 30 mg), zwölf Tage mit 8 Tabletten Decortin (5x8 = 40 mg), zwei Tage mit 30 mg, sechs Tage mit 3 Tabletten (3x5 = 15 mg) einundzwanzig Tage mit 2 Tabletten (2x5 = 10 mg), elf Tage mit 1 Tablette pro Tag (d.h. 5 mg) und 2x20 mg ACTH in der Woche.

Bei längerer Gabe von Decortin und ACTH gingen die Beschwerden deutlich zurück und auch die Lokalbefunde besserten sich ganz wesentlich. Während der letzten drei Wochen unserer Beobachtung wurden bei der Patientin diese Präparate abgesetzt, die BKS ist trotzdem bei 15/33 gegenüber 55/82 am Beginn der Decortin-H-Behandlung geblieben, das Weltmannband hatte sich normalisiert. Die Temperatur war abgesunken (von 37,8 auf 36,9). Die γ -Globuline sanken von 24% auf 20%.

7) Name: W., Maria

Geboren: 15.6.40

Beruf: kaufmännischer Lehrling

Diagnose: Floride Endomyocarditis und eine sekundäre chronische Polyarthrititis rheumatica.

Anamnese: Anamnestisch gab die Patientin an, dass sie ungefähr im Herbst 1955 zum erstenmal mit Schmerzen im rechten Handgelenk

sowie Schwellung und Hitzegefühl erkrankt sei. Seit dieser Zeit habe sie mit Beschwerden in beiden Hand- und Fußgelenken zu tun. Bei der hiesigen Aufnahme fand sich eine Versteifung des linken Hand- und Fußgelenkes sowie des rechten Handgelenkes mit Muskela**trophien** in diesem Bereich.

Verlauf: Die Patientin war 31 Tage unter der Decortin-Behandlung, d.h. die ersten fünf Tage 20 mg pro Tag, weitere neunzehn Tage 15 mg pro Tag, zwölf Tage mit 10 mg, sechs Tage mit 5 mg pro Tag. Folgende Veränderungen traten ein: die Temperaturen waren nie stärker erhöht und blieben gleich. Die Leucocytenanzahl war von 9300 auf 5000 gesunken. Die Blutsenkung sank von 30/60 auf 15/50. Die Takata- und Weltmann-Reaktion bei dieser Patientin war nicht zu beurteilen.

8) Name: R., Michael

Beruf:

Geboren: 16.4.29

Diagnose: Lebercirrhose.

Anamnese: Der Patient hatte seit Sommer vorigen Jahres gelegentlich Druckgefühle und Stiche im Oberbauch ohne sichere Lokalisation in Gegend der Gallenblase. Allmählich hatte er einen Dauerschmerz im Oberbauch. Im März dieses Jahres war der Urin des Patienten häufig braunrot verfärbt und die Skleren sollen leicht tingiert gewesen sein. Bei normalem Refraktometerwert waren die γ -Globuline auf 37,5 Rel% vermehrt. Die Takata-Reaktion war ++, die Weltmannsche-Reaktion war auf 8 KB verlängert. Bei der Galaktosebelastung schied der Patient in vier Std. 5,85 g aus, beim Bromthaleintest betrug die Retention des Farbstoffes im Serum nach 45 Min. 33%.

Verlauf: Eine planmäßige Decortin- und ACTH-Behandlung wurde eingesetzt. Der Erfolg war ganz erstaunlich. Die Takata-Reaktion war bei der Entlassung negativ, die Weltmannsche-Reaktion war nur noch auf 7 1/2 KB verlängert. Die Retention beim Bromsulphthaleintest betrug noch 26%. Nur bei Galaktosebelastung schied der Patient noch sehr viel aus. Die Temperatur blieb unveränderlich, die γ -Globuline sanken von 37,5 auf 25%.

9) Name: A., Xaver

Geboren: 17.12.11

Diagnose: Lebercirrhose

Anamnese: Der Patient, der bereits in seinem 17. Lebensjahr wegen einer Cholelithiasis cholecystektomiert wurde, kam jetzt wegen Schmerzen

im Oberbauch, Erbrechen nach den Mahlzeiten und rascher Gewichtsabnahme zu der II. Medizinischen Klinik der Universität München. Es war dem Patienten aufgefallen, daß sein Leib häufig stark aufgebläht war. Es handelte sich bei diesem Patienten um eine sichere Lebercirrhose: Leber 2/3 Q.F. vergrößert, derbe Milz, ein Q.F. unter dem Rippenbogen tastbar, erhebliche γ -Globulinvermehrung (bei der Einlieferung des Patienten auf 35 -Rel% bei normalem Gesamteiweiß). Dementsprechend Takata-Reaktion positiv, Weltmannsche-Reaktion verlängert bis 7 1/2 KB. Bei der Galaktosebelastung wurden nach 4 Std. 5,68 g Galaktose ausgeschieden: mit anderen Worten: die Probe fiel stark pathologisch aus. Beim Bromsulphthaleintest allerdings war die Verhaltung des Bromsulphthalein in der Zeiteinheit von 45 Min. nur gering und betrug nur 7,1%.

Verlauf: Wir behandelten den Patienten vielfältig, im wesentlichen mit Acidolpepsin, mit mehreren antibiotischen Stößen, verbunden mit Gallensäurepräparaten, mit Spasmolytica, mit heißfeuchten Leibwickeln, mit Leberdiät, mit einer regelrechten Decortin-ACTH-Kur (700 mg Decortin, 150 mg ACTH) und mit geringen Dosen von Cardiacin. Es war bei diesem Patient folgendes zu beobachten: die Takata-Reaktion war bei der Entlassung negativ, die Weltmannsche-Reaktion war unverändert. Galaktosebelastungsprobe hatte sich wesentlich gebessert (von 5,68 auf 3,64), Bromsulphthalein in der Zeiteinheit 45 Min. blieb unverändert (nur 7,1 %). Die γ -Globuline sanken von 35 auf 27,2% ab.

10) Name: A., Johannes

Geboren: 30.10.05

Diagnose: Primär chronischer Gelenkrheumatismus.

Anamnese: Der Patient leidet seit 1939 an einer chronisch rezidivierenden schweren Arthritis nahezu aller Gelenke. Im Verlaufe dieses Jahres wurden die Gelenkbeschwerden mit Deformierung, Versteifungen und heftigen Schmerzen so stark, daß der Patient seine Glieder überhaupt nicht mehr gebrauchen konnte.

Verlauf: Nach einem Penicillinstoß wurde auf Behandlung mit Acidum acetylosalicilicum und schließlich auf ACTH-Cortison übergegangen. Der Erfolg war frappierend: die Senkung, ursprünglich 135/145 betragend ging auf 36/72 zurück. Die Weltmannsche-Reaktion, die zunächst 6 KB betrug bei einer massiven Vermehrung der γ -2-Globuline auf 18,5 Rel% der γ -Globuline gleichzeitig auf 35,0% und einer enormen Verminderung der Albumine auf 24,0% Rel., sank zunächst auf 0 KB ab und stieg dann langsam wieder auf 3 KB an.

während die γ -Globuline auf 25,6 und die α_2 -Globuline auf 11,5 rel.% absanken. Die Leucocytenanzahl wurde von 10200 auf 7000 herabgesetzt.

11) Name: Sch., Lydia

Geboren: 16.2.24

Diagnose: Secundäre chronische Polyarthrititis, Rheumatica vera

Anamnese: Die Krankheit begann mit einem leichteren Schub vor 3 Jahren und betraf damals die Hand-, Ellenbogen- und Schultergelenke. Trotz damals durchgeführter Salicyltherapie wurde die Patientin nie völlig beschwerdefrei.

Verlauf: Bei der Aufnahme zeigte sich in den Hand- und Ellenbogengelenken noch eine leichte Schwellung und Rötung sowie Bewegungseinschränkung. Es waren sämtliche Gelenke der oberen und unteren Extremitäten mehr oder weniger schwer von der polyarthritischen Erkrankung betroffen. Die Senkung war beschleunigt auf 25/55, die γ -Globuline waren auf 26% erhöht.

Eine Behandlung mit Salicyl- und Pyramidonderivaten hatte nicht den gewünschten Erfolg. Am 12.6. wurde mit der Decortin-Behandlung begonnen, zunächst 30 mg pro Tag in absteigender Dosierung. Wir schlichen uns bereits am 20.6. mit der Decortin-Behandlung aus, gaben noch 2 Ampullen ACTH. Der Erfolg der Decortin-Kur war schlagend und hielt über den Zeitpunkt des Absetzens der Medikation an. Die Blutsenkung hatte sich normalisiert, die Elektrophorese war allerdings unverändert hinsichtlich der γ -Globulinvermehrung: ein Zeichen, daß der chronische Prozeß noch nicht beseitigt war.

12) Name: H., Anna

Geboren: 14.5.03

Diagnose: Chronische progrediente Lungentuberkulose oder Morbus Boeck oder Lungenfibrose.

Anamnese: Die Patientin war früher immer im wesentlichen gesund. Seit drei Jahren spürte sie eine allmählich zunehmende Atemnot, besonders bei Belastung, die zu einer Lippen- und Wangencyanose und zur Ausbildung von Uhrglasnägeln führte. Die Thoraxaufnahmen ergaben einen kleinen Pneumothorax im linken Spitzenfeld, sowie eine wabige, streifige Zeichnung.

Verlauf: Unter Streptomycinschutz versuchten wir zunächst mit Decortin eine Rückbildung der röntgenologisch nachgewiesenen Veränderungen zu erzielen, wie es beim M.Boeck zu erwarten war, doch liessen sich keine Veränderungen nachweisen. Daraufhin setzen wir das Decortin wieder ab. Nach einiger Zeit kam es zu einer hochgradigen Verschlechterung im Befinden. Die Patientin wurde so kurzatmig, daß sie ohne Sauerstoffsonde dunkelblau anlief, verwirrt wurde und schreckliche

Ängste ausstand. Wir gaben ihr wieder Decortin in höherer Dosierung und erzielten einen erstaunlichen Erfolg. Die Patientin wurde zunehmend wieder weniger dyspnotisch, bis sie schließlich ganz ohne Sauerstoff auskam und sich recht wohl und glücklich fühlte. Trotz Beibehalten der Therapie kam es dann im August wieder zu einer Verschlechterung. Schließlich verstarb sie. Es war bei dieser Patientin unter Decortin folgendes zu beobachten: die γ -Globuline sanken von 54% auf 33%. Die Weltmannsche-Reaktion hatte sich normalisiert (8 KB zu 6 KB). Die Takata-Reaktion verbesserte sich von doppelt auf einfach positiv.

13) Name: H., Otto

Geboren: 7.12.93

Diagnose: Lebercirrhose.

Anamnese: Bei diesem Patienten handelt es sich um eine Lebercirrhose, die sich vor 3/4 Jahren entwickelt hatte. Der Leibesumfang nahm immer mehr zu, gleichzeitig verlor der Patient an Gewicht, der Appetit verschwand vollständig. Die Leber war (2/3) vergrößert, es bestand ein mächtiger A scites: seit 1941 bestand überdies ein spez. Lungenprozeß, der bereits mehrere Jahre Sanatoriumsbehandlung wegen einer cavernösen Oberfeldtuberkulose links erforderlich gemacht hatte. Senkungsbeschleunigung, stark positive Serumlabilitätsreaktionen mit Verlängerung des Weltmannschen Koagulationsbandes. Erhöhung der γ -Globulinfraktion in der Elektrophorese auf 48,0 Rel %. Die Galktoseausscheidung im Urin nach Belastung mit 40 g betrug 3,89%, der Bromsulphthaleintest 23,7%.

Verlauf: Wir entschlossen uns zu einer Decortin- und ACTH-Behandlung neben der üblichen Leberschutztherapie und entsprechenden diuretischen Maßnahmen. Obwohl wir von Anfang an Antibiotica, insbesondere Streptomycin und Onoteben in ausreichender Menge gaben, kam es dauerlicherweise zu einem Wiederaufflackern des spez. Prozesses in Form eines ausgedehnten Pleuraergusses rechts. Das Befinden des Patienten, daß sich anfänglich deutlich gebessert hatte, verschlechterte sich nun rapid. In den letzten Tagen verfiel der Patient zusehends und kam am 29.10.57 unter den Zeichen des akuten Herz- und Kreislaufversagens ad exitum. Folgende Veränderungen traten ein: während der Therapie mit Decortin und ACTH, bei zunehmender Decortin- und ACTH-Medikation, ist die Menge der γ -Globuline von 48 rel% auf 42 rel% herabgesetzt worden, die Weltmannsche Reaktion und Takata haben sich wesentlich gebessert.

14) Name: H., Heinz

Geboren: 7.3.28

Diagnose: Leberparenchymschädigung im Sinne einer Präcirrhose der Leber.

Verlauf: Wiederholte Cortisonbehandlung brachte eine weitgehende Normalisierung des Serumeiweißbildes mit einer erheblichen Besserung der Leberparenchymleistung. Die jetzige Untersuchung der Leber ergab: Leber $3/4$ Q.F. vergrößert, glatt, mäßig derb, Galaktosebelastung 2,0% Ausscheidung nach 4 Std., Takata und Weltmannsche-Reaktion $7\frac{1}{2}$ KB, Elektrophorese: 49% E.Albumine, 27,0% γ -Globuline. Die Behandlung mit Decortin H bei diesem Patienten war folgendermaßen: am ersten Tag 14 Tabletten ($14 \times 5 = 70$ mg), an den weiteren fünf Tagen 7 Tabletten ($7 \times 5 = 35$ mg), an den darauffolgenden fünf Tagen je 3 Tabletten ($3 \times 5 = 15$ mg) und an den folgenden fünf Tagen absteigend bis zu einer Tablette täglich. Unter dieser Behandlung waren die γ -Globuline bereits auf 20,8 rel% zurückgegangen. Besonders auffällig aber war, daß die Leber um mehr als 2 Querfinger an Größe verlor.

15) Name: Sch., Elisabeth

Alter: 49 Jahre

Beruf: Hausfrau

Diagnose: Pulmonale Insuffizienz bei Lungenfibrose (Cor-Pulmonale) Essentieller Hypertonus.

Anamnese: Als Kind erkrankte sie an Masern. 1929 Appendektomie und Pyelitis. 1935, nach körperlicher Belastung, trockener Hustenreiz. 1940 hat die Patientin eine akute Atemnot und stechende Schmerzen in der Herzgegend verspürt, die sie zur Rast zwangen. 1943 bemerkte die Patientin eine leichte Gelbfärbung der Augen, litt an allgemeiner Müdigkeit, hatte ein Völlegefühl im rechten Oberbauch und die Füße schwellen an. 1944 Atemnot bei starker Belastung. 1945 plötzlich heftige Schmerzen in der Herzgegend, immer wieder nach Anstrengung Kurzatmigkeit und Herzschmerzen. Im Jahre 1950 beobachtete sie aber, daß sie immer, wenn sie kurzatmig wurde, auch blau im Gesicht und besonders an den Lippen wurde.

Verlauf: Die Patientin war lange Zeit unter der Decortin-Behandlung. Dabei war folgendes zu beobachten: die Weltmannsche-Reaktion und Takata blieben unverändert (Takata++, Weltmann $7\frac{1}{2}$ KB), aber die γ -Globuline hatten sich normalisiert von 27.6 rel% auf 21,2 rel%.

16) Name: Z., Siegrun

Geboren: 11.5.42

Diagnose: Sekundäre, chronische Polyarthrititis rheumatica vera.

Anamnese: Anfang 1955 erstmals Schmerzen an Fingergrund- und Handgelenken, die gerötet und geschwollen waren. Januar 56 eitrige Angina

mit neuem Schub an den gleichen Gelenken. BKS blieb hoch: guter Ernährungszustand, guter Allgemeinzustand: geschwollene Armgelenke (sehr schmerzhaft), Leber und Milz palpierbar.

Verlauf: unter der Sylicyl- und Pyramidon-Behandlung keine Besserung. Ab 4.3.56 war die Patientin unter Hydrocortison-Behandlung, wobei sich der Zustand wesentlich besserte. Folgendes war zu beobachten: die γ -Globuline und die BKS haben sich wesentlich normalisiert, d.h. die γ -Globuline von 30 rel% auf 23 rel%, die BKS von 78/105 auf 12/29.

17) Name: H., Konrad

Geboren: 29.6.96

Diagnose: Bronchiektasen.

Anamnese: 1948 Lungenentzündung. 1950 Arbeitsdyspnoe und nächtliches Asthma sowie Zunahme des Hustens. In den letzten Jahren hatte er Asthmaanfälle und Bronchitisbeschwerden, Gewichtsabnahme. Man konnte Bronchiektasen sowie einen prod. cirrhotischen Prozeß bei diesem Patienten feststellen. Leber 3/4 Q.F. vergrößert, derb, Milz nicht tastbar, Sputum negativ.

Verlauf: Der Patient stand unter Behandlung mit Antibiotica, wegen des Asthmas unter Cortison. Der Zustand besserte sich wesentlich. Folgendes ließ sich beobachten: die γ -Globuline sind von 31 rel% auf 36 rel% gestiegen, aber Weltmannsche-Reaktion, BKS und Takata haben sich gebessert (Weltmann von 7 KB zu 6 KB, Takata von ++ zu + und BKS von 82/101 zu 54/75).

18) Name: B., Therese

Geboren: 8.1.09

Diagnose: Morbus Boeck

Anamnese: 1947/48 Lungen- und Kehlkopftuberkulose. 1949 Lupus pernio, dermatologischer Befund auf Boeck'sches Sarkoid gesichert. 1955 Dyspnoe und Fieber. Verdacht auf Lungen-Tbc, Stationäre Behandlung war erfolglos. Die Leber war nicht verbreitert, Milz nicht tastbar.

Verlauf: die Patientin war vom 4.9.56 bis 24.11.56 in unserer Klinik unter Hydrocortison-Behandlung. Sie hat insgesamt 4200 mg Hydrocortison und einmal in der Woche 25 E ACTH bekommen. Es ist bei dieser Patientin folgendes zu beobachten gewesen: die γ -Globuline hatten sich wesentlich gebessert (von 35 rel% auf 27,0 rel%), aber die BKS blieb beschleunigt (8/27 zu 19/43).

Allgemeines Urteil: Gute subjektive Besserung.

19) Name: M., Erika

Geboren: 9.4.41

Diagnose: Morbus BOECK

Anamnese: Vergrösserung der Hiluslymphdrüse und der Mediastinal-Drüsen. Die Leber ist nicht vergrössert, Milz nicht tastbar, Skelett o.B., Leucocytenanzahl beträgt 6400, BKS 30/61, Urin o.B., Takata + (+), Weltmann auf 7 1/2 KB, die γ -Globuline 28 rel%.

Verlauf: Die Patientin war vom 7.8.56 bis 21.8.56 unter Cortison-Behandlung. Es liess sich bei dieser Patientin jedoch nur eine Besserung der BKS beobachten (von 30/61 zu 15/34).

20) Name: H., Lukas

Geboren: 3.2.1891

Diagnose: Lebercirrhose bei Cholecystitis.

Anamnese: 1952 flüchtiger Ikterus, 38°C-Fieber. 1953 wird Leib dicker, Subtikerus. Seit 30 Jahren täglich 4 l. Bier getrunken. Jetziger Befund riesiger Ascites, Oesophagusvarizen, Hämorrhoiden, Leber derb, mässig vergrössert (1/2), Milz sehr gross. Takate ++ (+), Weltmann 7 1/2 KB, BKS 35/75.

Verlauf: Der Patient war trotz üblicher Leberbehandlung, (Glucose-Infusion, Laevohepar, Prohepar, Vit.B-Komplex und Vitamin C und K Methionin 2 mal präkomatös.

Bei Durchführung einer Cortison- und ACTH-Kur kam es bei diesem Patienten zu einer überraschenden Besserung. Das 3.Koma führte jedoch trotz dieser Bemühungen zum Exitus.

21) Name: B., Therese

Geboren: 8.1.1901

Diagnose: Morbus Boeck

Anamnese: Anfang 1955 Dypnoe, Fieber und Lungenfibrose bei Tbc. Stationäre Behandlung erfolglos.

Verlauf: Ab 29.1.55 war die Patientin unter der Cortison-Behandlung, und zwar 8 Tage 160 mg, dann drei Tage 120 mg, die übrigen Tage 50 mg (insgesamt 3600 mg bis 29.9.) und vom zehnten Tage an 2x20 E ACTH täglich. Dabei er-aben sich folgende Werte: unter kombinierter Cortison-ACTH-Behandlung kam es neben einer subjektiven Besserung zum Rückgang des cirrhotischen Lungenprozesses; die BKS normalisierte sich (von 25/54 auf 3/8), die γ -Globuline sanken von 40/50 re 1% auf 32/0 re 1%.

22) Name: N., Josef

Geboren: 7.1.21

Beruf: Beamter.

Diagnose: Cholecystitische Lebercirrhose.

Anamnese: Februar 1953 starke Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Leber 2 Q.F. Finger gross, kein Ikterus, Milz nicht tastbar. Der Patient stand unter Behandlung mit Irohepar-Vit.B-Komplex und Diätkur. Es kam für ein halbes Jahr zu einer deutlichen Besserung. Ende 1953 wiederum Müdigkeit und Appetitlosigkeit, BKS 62/96, Takata ++ (+), Weltmann 9 KB, Galaktosebelastung betrug 4,4. Schliesslich Cholecystektomie (keine Steine) aber die BKS hat sich darauf wesentlich gebessert (46/85). Dezember 1954 wieder Müdigkeit, Appetitlosigkeit, schliesslich Vollbild der Lebercirrhose.

Verlauf: Der Patient war unter Behandlung mit Vit.B-Komplex, Vit.C, Glucose und MEL und schliesslich mit einer langdauernden Cortison- und ACTH-Kur. Der Zustand des Patienten hat sich objektiv gebessert. Es sanken die Blutsenkung von 44-50/390 auf 10/21, die γ -Globuline von 44 rel% auf 26 rel%, Weltmannsche Reaktion von 9 KB auf 71/2, Takata von +++ auf 0.

23) Name: K., Matthias

Geboren: 9.7.1889

Beruf: Arbeiter

Diagnose: Lebercirrhose, Verdacht auf Venentrombose der Cava inferior, eitrige Mediastinitis (von Oesophagusvarizen ausgehend).

Anamnese: 1945 Ulcus Duodeni. 1954 Grippe, dabei Lebererkrankung festgestellt; bis damals täglich 2 l. Bier getrunken. September 54 Leber hart, 3/4 Q.F. vergrössert; Milz 2 Q.F. vergrössert, Ösophagusvarizen, γ -Globuline 39 rel%, Takata ++, Weltmannsche-Reaktion betrug 8 KB, Bromthaleintest 72/3%, Galaktose 3,25 g und Senkung 21/44.

Verlauf: Am 30.10. Temperaturanstieg auf 39°C., sowie Ödeme an den Beinen, auf Stamm übergreifend; auf Antibiotica Temperaturrückgang. Am 17.11. erneut hohes Fieber, das nicht zurückging. Ab 25.11. zuzätzlich Behandlung mit Cortison und ACTH. Jetzt Takata +++, Weltmann 9 KB, γ -Globuline 50 rel% und BKS stark beschleunigt. Am 5.11 Exitus. Cortison ohne Effekt.

24) Name: B., Anna

Geboren: 10.3.09

Diagnose: Lebercoma.

Anamnese: 1.12. bis 2.12.1953 Leberkoma. Seit 1952 gelb. Kam komatös in die Klinik (ikterisch). BKS 55/70, Takata +++, Weltmannsche-Reaktion (+) 9 KB.

Verlauf: Die Patientin stand unter Behandlung mit Glukose, Fankortex, Vitaminen und 200 mg Cortison. Trotzdem Exitus am nächsten Tag. Cortison ohne Effekt.

25) Name: H., Franz

Geboren: 41 Jahre

Beruf: Kaufmann

Diagnose: Lebercirrhose

Anamnese: Täglich 3 Schoppen Wein getrunken. Seit April 1956 nimmt Leibesumfang zu. Guter A.Z. und E.Z., leicht ikterisch, Eppinger'sche Sternchen; Milz gross, weich unter Rippenbogen tastbar. Leber derb, 4 q.F. vergrößert, Meteorismus und Ascites. BKS 34/52. Takata ++ (+), Weltmannsche-Reaktion 8 KB, Galaktose 7,28 gr., die γ -Globuline 45%,
Verlauf: Der Patient stand unter Behandlung mit Laevulose, Prohepar, Vit. B-Komplex, 1/8 gr. Cortison und 40 E ACTH. Dabei folgende Veränderungen: die γ -Globuline betrugen 38,0 rel%, Takata ++ (+), Weltmann-7 1/2 KB.

26) Name: A., Moses

Geboren: 11.7.

Diagnose: Splenomegalie, Lebercirrhose.

Anamnese: 1953 Enterokolitis dabei Leukopenie von 1600 und Milztumor (von 4 q.F.) festgestellt. Der Patient wurde stationär aufgenommen zur Klärung der Frage einer Splenektomie. Die Leber war nicht verbreitert, Milz (4 q.F.), Takata ++ (+), Weltmannsche Reaktion betrug 8 KB, Ösophagusvarizen, Leucocyten 2300.

Der Patient war unter Lebertherapie in Behandlung mit Antibiotica Cortison und ACTH (Cortison 1,5 g und ACTH 0,4 g). Es war deutlich Besserung festzustellen. Die γ -Globuline betrugen 31,0 rel%, Takata ++, die Weltmannsche-Reaktion blieb unverändert, aber die Leucocytenanzahl stieg an (2200). Zweiter Klinikaufenthalt ab 3.5.55 (Mai). Dabei ergaben sich folgende Befunde: Leucocyten 3000, Weltmannsche-Reaktion 8 KB, Takata ++ (+), Galaktose 3,99 gr., BKS 8/18, die γ -Globuline betrugen 36,20 rel%. Dezember 1955 Ascites, Allgemeinzustand schlecht. Leucocytenanzahl betrug 1300, Dyspnoe. Am 2.1.56 Splenektomie. Am 13.1.56 kommt es zum Exitus. Beim zweiten Klinikaufenthalt wurden mehrere Kontrollen durchgeführt und dabei ergab sich, trotz der gleichen Therapie wie beim ersten Klinikaufenthalt, eine Verschlechterung aller Werte wie: γ -Globuline, Leucocytenanzahl, Takata- und Weltmannsche-Reaktion, sowie der BKS.

27) Name: Sch., Anna

Geboren: 31.8.1915

Beruf: Kaufm. Angestellte

Diagnose: Lupus erythematodes disseminatus.

Anamnese: April 1954 Strumektomie wegen Dispnöe und Herzklopfen. Seit November 54 schmerzhaftes Schwellungen an den Händen und am Kniegelenk. Dezember 54 plötzlich Fieber und Ausschlag um den Mund.

Befund: Fleckförmige Rötung an Nasenflügeln und Wangen. Leber und Milz o.B. Gelenke nur unter Schmerzen zu bewegen; besonders die kleinen Gelenke betroffen. Herztaille verstrichen 1. Ton unrein, 2. Ton gedoppelt. Leucocyten 4050, BKS 24/83, Weltmannsche Reaktion 7 1/2 KB, Takata + (+), die γ -Globuline 31,4%, Galaktosebelastung 0,78 g, Bromthaleintest 4%.

Verlauf: Die Patientin stand unter Behandlung mit Cortison und ACTH aber man konnte keine wesentliche Besserung sehen. BKS 37/75, Takata +, Weltmannsche Reaktion 5 KB.

Cortison ohne Effekt.

28) Name: B., Johann

Geboren: 31.8.06

Diagnose: Lymphdrüsen-Tbc, destruierende chronische Bronchitis.

Anamnese: Der Patient befand sich im Juni 1958 in der II. Medizinischen Klinik der Universität. Die abschliessende Diagnose lautete: generalisierte, florido Lymphdrüsen-Tbc. Nach der Entlassung klagte er über keinerlei Beschwerden. Er konnte seinem Beruf als Metallgiesser gut Folge leisten. Im August traten starke, ziehende Kreuzschmerzen auf, ausstrahlend zum rechten Arm und Bein. Zur gleichen Zeit trat ein pelziges, totes Gefühl auf der ganzen linken Gesichtseite auf. Es fiel ihm auf, dass er am rechten Ohr schlecht hörte. Seit 5 Monaten leidet er an einem quälenden Husten, ist verschleimt und kann nicht ordentlich abhusten. Dabei tritt Kurzatmigkeit auf und stechende Schmerzen unterhalb der Schulterblätter. Er klagte immer über Appetitlosigkeit. Innerhalb der letzten 2 Monate habe er etwa 20 Pf. an Gewicht abgenommen.

Verlauf: Der Patient stand unter Decortin- und ACTH-Behandlung. Beginn der Decortin-Behandlung bei diesem Patienten: vom ersten bis dritten Tag 70 mg Decortin, vom vierten bis sechsten Tag 50 mg, vom siebten bis zehnten Tag 35 mg, vom elften bis fünfzehnten Tag 20 mg, während der darauffolgenden zehn Tage 5 mg pro Tag. Während dieser ganzen Zeit bekam der Patient zusätzlich einmal wöchentlich 40E Depot-ACTH i.m. Die γ -Globuline hatten sich darauf gebessert, d.h. von 22,7 rel% auf 19,8 rel%: die Senkung blieb normal, die

weltmannsche-Reaktion, Takata und Leucocytenanzahl blieben unverändert, waren aber von vornherein kaum pathologisch verändert.

29) Name: F., Arthur

Geboren: 13.11.1914

Beruf: Mechaniker

Diagnose: Lebercirrhose mit Ascites und Splenomegalie bei früherer Gallensteinanamnese. Verdacht auf biliäre Cirrhose.

Anamnese: Bei Installationsarbeiten plötzlich starkes Erbrechen. Der Patient konnte keine Speisen bei sich behalten. Er bemerkte auch ein Dickerwerden des Leibes. Er versuchte, sich mit Abführmitteln zu kurieren, was jedoch auf den Leibesumfang keine Wirkung hatte. Einmal bemerkte er eine Schwellung im Leberbereich, sowie krampfartige Schmerzen im rechten Oberbauch. Er nahm in dieser Zeit 14 P.ab.

Verlauf: Wir unternahmen zur Klärung der Diagnose eine Laparoskopie. Das Punktat ergab eine Cholangitis, Lebercirrhose mit Pfortaderhochdruck, aber wenig ausgebildeten Kollateralkreislauf. Der Patient stand für längere Zeit unter Cortison- und ACTH-Behandlung. Er bekam vom ersten bis fünften Tag je 50 mg; vom sechsten bis neunten Tag je 7 Tabletten (7x5 = 35 mg); vom zehnten bis vierzehnten Tag je 5 Tabletten (5x5 = 25 mg); an den darauffolgenden Tagen erhielt er jeweils eine Tablette weniger als am Vortag und an den letzten fünf Tagen bekam er noch 1 Tablette (1x5 = 5mg) täglich. Während dieser ganzen Zeit bekam der Patient zusätzlich einmal wöchentlich 40E Depot=ACTH i.m. Durch mehrmalige Kontrolle konnte bei diesem Patienten folgendes beobachtet werden: am 25.1.59 hatte er eine γ -Globulin-Vermehrung von 48/9 rel%, aber am 3.3.59 gingen die Werte auf 35,5 rel% zurück. Die Senkung besserte sich ebenfalls (auf 73,90 zu 29/64). Die Weltmannsche-Reaktion und Takata normalisierten sich. Wesentliche subjektive Besserung.

30) Name: S., Johann

Geboren: 24.4.14

Beruf: Schreinermeister

Diagnose: Panmyelophthise.

Anamnese: Im Sommer 1958 Polyarthrit; wurde behandelt. Im November zunehmende Herzbeschwerden. Allmählich sei eine zunehmende Blässe aufgefallen. Appetitmangel, Neigung zu Schwindelgefühl, abends dicke Beine. Die γ -Globuline betrugen 16,6 rel%, Fieber war 38,8°. Die Weltmannsche-Reaktion war 4 KB, Takata $\emptyset$.

Verlauf: Der Patient stand für eine längere Zeit unter Scherisolon- und ACTH-Behandlung. Man konnte bei diesem Patienten daraufhin

eine wesentliche, subjektive Besserung beobachten. Die γ -Globuline Weltmann und Takata blieben unverändert. die Senkung nahm ab (von 903165 auf 49/105), die Leucocytenzahl stieg an (von 1200 auf 2400).

31) Name: B., Adolf

Geboren: 15.1.02

Beruf: Hilfsarbeiter

Diagnose: Subakute Lymphadenose

Anamnese: Am 20.11.1958 vermehrte Leucocytenanzahl von 170000, ein Juckreiz am ganzen Körper mit einem feinschuppigen Exanthem ohne Nässen und Rötung.

Verlauf: Der Patient stand längere Zeit unter Cortison-Behandlung. Beginn der Behandlung: in den ersten siebzehn Tagen je 20 mg; in den nächsten siebzehn Tagen je 30 mg; in den darauffolgenden sieben Tagen je 50 mg, an dem nächsten Tag 40 mg. Darauf folgen 14 Tage mit je 30 mg; vier Tage mit je 20 mg; vier Tage mit je 10 mg und die letzten 10 Tage mit je 5 mg. Während dieser ganzen Zeit bekam der Patient zusätzlich einmal wöchentlich 40E Depot = ACTH i.m. Unter dieser Therapie hat sich der Zustand des Kranken wesentlich gebessert; die dicken Drüsenpakete gingen weitgehend zurück, die Leucocytenanzahl von 297000 auf 79000. Die Senkung besserte sich gleichfalls. Temperatur ging auch herunter, die γ -Globuline blieben unverändert (10 rel%). Der Patient wurde mit subjektiver Besserung entlassen.

32) Name: W., Franz

Geboren: 9.3.28

Beruf: Kaufmann

Diagnose: Secundäre, chronische Polyarthrititis rheumatica vera.

Anamnese: KK Mumps und Masern. Mit fünf Jahren trat zum erstenmal Gelenkrheumatismus auf. Bis zum neunzehnten Lebensjahr war der Patient bettlägrig zu Hause. Beinahe jeden Monat trat ein akuter Schub von Gelenkrheumatismus auf, sämtliche Gelenke wurden nacheinander befallen, daher Tonsillektomie mit 7 Jahren. Seit dem 20. Lebensjahr ist kein akuter Schub mehr aufgetreten.

Verlauf: Der Patient war längere Zeit unter Cortison-Behandlung. In den ersten vierzehn Tagen je 14 Tabletten (14x5 = 70 mg); in den nächsten sechs Tagen je 10 Tabletten (10x5 = 50 mg, dann 5 Tage lang je 6 Tabletten (5x6 = 30 mg), in den darauffolgenden Tagen jeweils 1 Tablette weniger als am Vortage, dann noch drei Tage lang je 1 Tablette. Zusätzlich bekam der Patient während dieser ganzen Zeit 1 mal wöchentlich 40E Depot=ACTH i.m. Eine wesentliche Besserung war nach der Entlassung des Patienten zu beobachten. Die Senkung normalisierte sich, die Weltmannsche-Reaktion und Takata

besserten sich, d.h. Weltmann von 4 auf 6 KB. Die γ -Globuline sind von 30,5 rel% auf 21,0 rel% zurückgegangen. Die Temperatur nahm ab. Der Patient wurde am 14.2.59 entlassen.

33) Name: L., Barbara

Geboren: 27.10.41

Beruf: Kochlehrling

Diagnose: Chronisches Ekzem

Anamnese: Von durchgemachten Kinderkrankheiten kann sich die Patientin nur noch an Masern erinnern. Vor 2 Jahren erkrankte sie erstmals an einer Mandelentzündung. Ende August 1958 hatte sie das Gefühl, daß aus ihren Ohren Eiter abließ, fühlte dabei aber keine Schmerzen. Bei Behandlung mit einer Salbe hat sich eine entzündliche Schwellung der beiden Ohren herausgebildet. Nach dieser Schmerzperiode habe sie oft Juckreiz in den Ohren empfunden. Während dieser Behandlung sei schließlich ein Ausschlag im Gesicht aufgetreten, der an der Haargrenze kränzförmig begann und allmählich das ganze Gesicht und den behaarten Kopf erfaßte. Es bildete sich ein nässendes, stark juckendes Ekzem aus, das allmählich auf den ganzen Körper - mit Ausnahme beider Füße und Unterschenkel - übergriff. Die Patientin wurde deshalb am 3.11.58 in die Münchner Dermatologische Klinik eingewiesen. Sie gibt an, daß sie in den letzten 2 Wochen der stationären Behandlung mit insgesamt 4 Spritzen Homoseran behandelt worden sei. Danach habe sie jedesmal Fieber bekommen und Kopfschmerzen; die Temperatur habe unter dem Arm 38° betragen. Sonst waren keine weiteren Beschwerden aufgefallen. Die Patientin hatte in unserer Klinik eine γ -Globulin-Vermehrung von 25 rel%. Die Senkung betrug 120/130, die Leucocytenzahl 8700, Weltmannsche-Reaktion von 4 KB und Takata ++.

Verlauf: Die Patientin war 2 Monate unter Scherisolon- und ACTH-Behandlung. Die Behandlung war wie folgt: am ersten Tag 60 mg Scherisolon; vom zweiten bis sechsten Tag je 50 mg; dann drei Wochen lang täglich 40 mg; dann zehn Tage lang je 30 mg; in den letzten drei Wochen täglich 20 mg. Zusätzlich bekam die Patientin während dieser ganzen Zeit 2 mal wöchentlich 40E Depot-ACTH i.m. Darauf war eine wesentliche Besserung zu beobachten. Die γ -Globuline hatten sich gebessert (15,6%), die Weltmannsche-Reaktion stieg an (auf 6 KB), Takata auf ($\emptyset$), die Temperatur sank ab.

34) Name: Sch., Maria

geboren: 25.10.40

Beruf: Landarbeiterin

Diagnose: Secundäre, chronische Polyarthrititis rheumatica.

Anamnese: Normale Geburt und Kindheitsentwicklung. In der Schule sehr begabt und fleißig. Als sie 8 Jahre alt war, ließen ihre Leistungen plötzlich nach. Sie habe mit den Händen gezittert und nach einigen Schritten stehen bleiben müssen, da sich alles um sie gedreht habe. Einweisung in die Kinderklinik, wo eine Choreaminor festgestellt worden sei. Vor 2 Jahren sei die Patientin in einem Gelenkrheumatismus und an einer Herzentzündung erkrankt. Drei Wochen vor Einweisung in die Nervenklinik hätten dann plötzlich die Kräfte der Patientin nachgelassen: sie war zu Hause nicht mehr zu gebrauchen. Acht Tage vor Einweisung wurde sie auch psychisch auffällig, sie sprach Dinge, die nicht in das Gespräch paßten. Am 13. 9.58 wurde sie daraufhin in die Nervenklinik aufgenommen, wo sie das Bild einer symptomatischen Psychose bot mit teilweise paranoiden Zügen. Sie kam mit teigig geschwollenen Füßen in die II Medizinische Klinik der Universität. Es bestand auch deutlicher Bewegungsschmerz in den kleinen Fußgelenken und im Sprunggelenk. γ -Globulin-Vermehrung auf 25 rel%, Senkung 83/110, Weltmannsche-Reaktion 3 KB und Takata auf 0. Die Behandlung mit Cortison und Scherisolon war folgendermaßen: in den ersten zwölf Tagen je 10 mg Decortin, in den nächsten acht Tagen je 20 mg Decortin. An einem Tag 100 mg Scherisolon, dann zwei Tage je 80 mg Scherisolon, dann zwei Tage je 60 mg Scherisolon, zwei Tage je 40 mg Scherisolon, drei Tage je 30 Scherisolon, sechs Tage je 20 mg Scherisolon und an den letzten sechs Tagen je 10 mg Scherisolon. Dazu wurde wöchentlich 4 IE Depot=ACTH i.m. injiziert. Man beobachtete einen guten therapeutischen Effekt. Die Weltmannsche-Reaktion hat sich normalisiert (6 KB), die γ -Globuline sanken von 23 rel% auf 14,5 rel%, Senkung 30/57 und die Leucocytenanzahl sank von 8200 auf 7900. Am 5.1.1959 wurde die Patientin entlassen.

35) Name: K., Josef

Geboren: 1.1.12

Beruf: Bäcker

Diagnose: Porphyria cutanea tarda.

Anamnese: Seit 10 Jahren Hauterscheinungen. 1947 das erste Geschwür am linken Oberschenkel, nach 3 Wochen am linken Bein Erysipel, 1 Jahr später auch am rechten Bein. 1949 erbsgroße schmerzhaftes Blasen an den Ohren, später auch am Handrücken. 1953 Dermatologische Klinik: symptomatische Epidermolysis bullosa auf der Grundlage einer Porphyrinurie unklarer Genese. Jetzt: außer Hautleiden seit 3 Wochen doppelseitige Pneumonie mit Husten und blutigem Auswurf, Fieber. Ganze Haut pigmentiert mit linsen- bis haselnußgroßen Leberflecken, an Extremitäten nicht schuppig maculo-papulöse Effloreszenzen.

essenzen mit bräunlich schwarzem Grund und umgebener Rötung und Schwellung.

Verlauf: der Patient wurde längere Zeit mit Cortison und ACTH behandelt. Man konnte daraufhin eine objektive Besserung feststellen. Der γ -Globulinstand hatte sich wesentlich gebessert. Trotzdem am 4.8.56 Exitus.

36) Name: P., Josef

Geboren: 13.4.36

Beruf: Hilfsarbeiter

Diagnose: Primäre Pulmonalfibrose. Stumme Mitralstenose-Pneumokoniose. II. (Lungen Fibrose).

Anamnese: Aus einem Arztbrief vom 5.2.56 seien folgende Daten wiedergegeben: seit Kindheit Arbeits-Dispnoe, geistige Minderbegabung. Der Patient hat seit Jahren in einer Fabrik Bakelitbecher mit Schmirgelpapier glatt gerieben, was viel Staub verursachte. Arbeiten beim Bauern konnte er nicht leisten.

Befund: Cor.: Tachycardie, P_2 betont.

Röntgenologisch wurde festgestellt, daß der linke Vorhof leicht vergrößert war. Feinfleckige, streifige Verdichtungen in der Lunge. Die Drüsen waren vergrößert, die Leber $2/3$ u.F. vergrößert und derb, Milz $\emptyset$.

Verlauf: Der Patient war längere Zeit in Cortison-Behandlung. Die Takata- und Weltmannsche-Reaktion hatten sich gebessert (d.h. Takata von ++ zu +, Weltmann von 8 KB auf 7 KB). Die γ -Globuline besserten sich wesentlich (von 32,0 rel% auf 28,6 rel%). Die Senkung verlangsamte sich von 3/7 auf 2/4. Allgemeiner Eindruck: wesentliche Besserung. Der Patient wurde entlassen.

d) Diskussion und Vergleich der eigenen Ergebnisse mit den Erfahrungen anderer Autoren.

1) Wirkung von Glucocorticoid-ACTH-Gaben auf die Globuline.

In einer zusammenfassenden Beurteilung der Ergebnisse, die sich aus der Durchsicht von 36 Krankengeschichten aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München im Hinblick auf die Therapie mit Cortison und ACTH ergaben, sei zunächst auf das Verhalten der durch das Elektrophoresediagramm bestimmten Serumproteine eingegangen und zwar im wesentlichen auf die Änderungen des Serumspiegels der γ -Globuline.

Dabei zeigte sich, daß sich bei der Medikation mit Cortison bzw. ACTH in 24 von 36 Fällen der erhöhte γ -Globulinspiegel normalisierte oder zumindest eine entscheidende Senkung ergab. Nur in 5 Fällen trat keine solche Veränderung ein. Bei den Fällen mit positivem Erfolg handelt es sich um zum Teil schwerste Krankheitsbilder und zwar um 9 Lebercirrhosen, 5 akute bzw. chronische rheumatische Polyarthritiden, 3 mal Morbus Boeck, 2 Lungenfibrosen sowie je 1 mal Purpura Schönlein-Hennoch, Lymphdrüsen-Tbc, Glomerulonephritis, chronische Porphyrie und chronisches Ekzem. Die 5 Fälle mit negativem Ausfall waren je eine Polyarthritidis rheumatica, destruierende chronische Bronchitis, Lupus erythematosus disseminatus, Lebercirrhose und Leukose.

Besonders interessiert uns die Frage, ob durch Glucocorticoide nur jener γ -Globulin-Anteil beeinflusst, und zwar vermindert werden konnte, der auf eine vermehrte Antikörperbildung zurückgeht, also γ -Globulinvermehrung vor allem bei chronischer Entzündung, oder aber, ob auch die γ -Globulin-Vermehrung bei rein oder überwiegend degenerativer Leberparenchymschädigung durch das ACTH (Glucocorticoiden-System) quantitativ verändert werden konnte.

Deshalb stellten wir unsere Fälle chronischer Entzündung jenen Fällen überwiegender degenerativer Leberparenchymschädigung gegenüber. Das Ergebnis war folgendes: von 36 Fällen, die wir beobachteten hatten 28 eine chronische Entzündung, bei den anderen 8 Fällen lag eine reine Leberparenchymschädigung ohne Entzündung vor.

Die Behandlung mit Glucocorticoiden bzw. mit ACTH war bei der ersten Patientengruppe in 18 Fällen von Erfolg. Die γ -Globuline normalisierten sich. In 4 Fällen stellten wir eine Verschlechterung fest, in 2 Fällen war keine Veränderung zu beobachten, und vier Fälle waren nicht zu beurteilen.

Bei der zweiten Patientengruppe war die Behandlung mit Glucocorticoiden bzw. mit ACTH in 6 Fällen von Erfolg, in einem Fall

trat eine Verschlechterung ein und in einem Fall war keine Veränderung zu beobachten.

Man kann also sagen, daß Cortison bzw. ACTH -abgesehen von wenigen Ausnahmen- einen senkenden Einfluß auf erhöhten Serum γ -Globulinkonzentrationen beim Menschen hat und zwar offenbar ohne Rücksicht auf die qualitative Beschaffenheit der γ -Globuline. Dieses Ergebnis deckt sich auch mit den Erfahrungen anderer Autoren wie SCHWARZ und WÜST. (s.S.43) Sommer (s.S.44), HUBER und WIKEY (s.S.44).

Interessant ist, daß HOCH, LICETT und IRVINE, USA. (s.S.44) fanden, daß bei Ratten nur Hydrocortison einen senkenden Effekt auf den γ -Globulinspiegel hatte, während unter Cortison und ACTH die γ -Globulinkonzentration gleich blieb, (wobei gleichzeitig die Albumine auf Cortison anstiegen, auf ACTH unter die Norm sanken).

Bei Menschen jedoch ist, wie sich aus den in unserer Klinik untersuchten Fällen ergibt, ACTH, Cortison und Hydrocortison sowie Prednison grundsätzlich von gleichem Effekt. Die Wirkung vom Cortison ist auch unabhängig von der Applikationsart, (intramuskulär oder oral) wie HUBER und WIKEY, USA (s.S.44) in 100 daraufhin untersuchten Fällen zeigen konnten.

2) Wirkung auf die Takata-Reaktion.

Bei der Beurteilung in den Veränderungen pathologischer Serumlabilitätsproben ergab sich bei krankhaften Takata-Reaktionen unter Cortison (bzw. dessen Derivate) und ACTH in 13 von 21 Fällen eine Rückkehr zur Norm bzw. eine deutliche Besserung. Nur in 8 Fällen blieb eine Besserung aus. Die Fälle mit positivem Ausfall waren 7 Lebercirrhosen, 2 chronische, rheumatische Polyarthritiden, je eine Lungenfibrose, Glomerulonephritis, Bronchiektasen und Morbus Boeck. Bei den Fällen ohne Wirkung handelt es sich um 4 Lebercirrhosen sowie je eine Lungenfibrose, Lupus erythematodes, Panmyelophatise und Lymphdrüsen-Tbc. Auch hier zeigt sich ein deutlich positiver Effekt der Cortison-bzw. ACTH-Behandlung.

3) Wirkung auf die Weltmann-Reaktion.

Im Verlaufe der Therapie mit Cortison bzw. ACTH kam es in 14 von 23 Fällen zu einer Normalisierung bzw. Besserung des Weltmannschen Koagulationsbandes. Nur in 9 Fällen blieben diese Hormonpräparate ohne Erfolg. Bei den Fällen mit positivem Ausfall handelt es sich um 6 Lebercirrhosen, 4 akute bzw. chronische Polyarthritiden, sowie je 1 Lungenfibrose, Glomerulonephritis, Morbus Boeck und Bronchiektasen. Es wird also auch die Weltmann-Reaktion von Cortison und ACTH positiv beeinflusst.

4) Wirkung auf die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit.

Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit war in 24 der 36 Fälle

krankhaft erhöht. Unter Cortison und ACTH besserten bzw. normalisierten sich 18 Fälle; nur 6 blieben unverändert. Die normalisierten bzw. gebesserten Fälle waren 8 akute bzw. chronische rheumatische Polyarthritiden, 3 Lebercirrhoden, 2 Morbus Boeck sowie je 1 floride Endomyocarditis, Bronchiektase, Lungenfibrose, Panmyelophatise und subakute Lymphadenose. Bei den nicht gebeserten Senkungen handelt es sich um 3 Lebercirrhosen sowie je 1 Lymphdrüsen-Tbc, Morbus Boeck und Lupus erythematodes.

Es ergab sich also eine eindeutig vermindernde Wirkung von ACTH und Cortison auf die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit - ein Ergebnis, zu dem auch HUBER und WIKEY, USA (s.S.44) in 100 untersuchten Fällen kamen.

5) Wirkung auf den Galaktosebelastungstest.

Bei weiteren Leberfunktionsprüfungen kam es unter der Medikation mit ACTH und Cortison in 2 untersuchten Fällen je einmal zu einer Besserung und einem Gleichbleiben des Testes. In beiden Fällen handelte es sich um eine Lebercirrhose. Es kann aber mit Recht auch eine günstige Wirkung der betreffenden Medikamente auf die Galaktose-Belastungsprobe angenommen werden, da HUBER und WIKEY, USA (s.S.44) in 100 vorgenommen Testen einen solchen Effekt fanden.

6) Wirkung auf den Bromthaleintest.

In den unter 5) genannten beiden Fällen von Lebercirrhose kam es auf ACTH und Cortison gleichfalls je einmal zu einer Besserung und einem Gleichbleiben der Probe und zwar besserte sich der Bromthaleintest bei dem Fall, in dem die Galaktosebelastungsprobe gleich geblieben war. Der andere Fall verlief umgekehrt. Da HUBER und WIKEY, USA (s.S.44) in 100 Fällen unter Cortison eine Besserung bzw. eine Normalisierung vorher pathologisch veränderter Bromthaleinteste sahen, muß eine solche Wirkung auch hier als erwiesen angesehen werden.

7) Wirkung auf die Körpertemperatur.

In 7 von 9 in unserer Klinik untersuchten Fällen ergab sich eine Senkung der erhöhten Körpertemperatur bei Cortison- und ACTH-Behandlung. Nur in 2 Fällen hatten die Präparate keine derartige Wirkung. Bei den positiv verlaufenen Fällen handelt es sich um 2 Lebercirrhosen, 2 akute bzw. chronische rheumatische Polyarthritiden sowie je 1 Glomerulonephritis, subakute Lymphadenose und Purpura Schoenlein-Hennoch. Die unbeeinflusst gebliebenen Fälle waren je eine Polyarthritis rheumatica und eine floride Endomyocarditis.

Es zeigte sich somit eindeutig, daß Cortison bzw. ACTH auch auf

die erhöhte Körpertemperatur einen normalisierenden Einfluß hat, was im Rahmen der allgemeinen Entzündungshemmung zu verstehen ist.

8) Wirkung auf erhöhte Leucocytenwerte.

In allen 7 Fällen unseres Materials, die mit einer pathologisch vermehrten Leucocytenanzahl einhergingen, führte Cortison bzw. ACTH immer im Zuge der allgemeinen Entzündungshemmung zu deren Verminderung bzw. Normalisierung. Es handelt sich dabei um 4 akute bzw. chronische rheumatische Polyarthritiden sowie eine Lebercirrhose, subakute Lymphadenose und floride Endomyocarditis.

Nur in 3 Fällen unseres Materials war Cortison in allen genannten Faktoren ohne Effekt. Bei zweien dieser Fälle handelte es sich jedoch um Lebercirrhosen, die kurz vor dem Exitus in unsere Behandlung kamen.

Abschließend und zusammenfassend läßt sich also sagen, daß sowohl nach eigenen Untersuchungen aus dem Krankengeschichtenmaterial unserer Klinik als auch nach den Ergebnissen von SCHWARZ und WÜST, München (s.S.43/44), SOMMER, Schweiz (s.S.44), HUBER und WIKEY, USA (s.S.44) sowie HOCH, LICETT und IRVINE, USA (s.S.44) bei der Therapie mit ACTH, Cortison (bzw. seinem Derivat Decortin) und Hydrocortison (bzw. seinen Derivaten-H-Decortin, Prednison und Prednisolon) eine Normalisierung bzw. deutliche Besserung der pathologisch veränderten γ -Globulinserumkonzentration, Takata- und Weltmann-Reaktionen, Galaktosebelastung- und Bromthaleinteste, Blutkörpersenkungsgeschwindigkeit, Körpertemperaturen sowie der Leucocytenwerte erzielen läßt.

C Zusammenfassung

Im Jahre 1931 wurden zum ersten Male Nebennierenhormone von ROWNTREE (s.S.1) in der Therapie angewandt und zwar bei Morbus Addison. Aber erst nach den Behandlungserfolgen von HENCH (s.S.1) bei chronischen Arthritiden im Jahre 1949 fand die Therapie mit NNR-Hormonen weite Verbreitung und wurde inzwischen auf ein großes Anwendungsgebiet ausgedehnt.

HENCH beobachtete auch als erster, daß ACTH den gleichen therapeutischen Effekt zeitigte wie die NNR-Hormone (s.S.1). Im Zuge der Therapie mit den genannten Hormonen bzw. Hormon-Gruppen und ihrer synthetischen Derivate wurde nun auch festgestellt, daß sie eine deutliche bessernde bzw. normalisierende Wirkung auf pathologisch veränderte Serumproteine, Serumweißlabilitätsproben wie Takata- und Weltmann-Reaktion, Leberfunktionsproben wie Galaktosebelastungs-

und Bromthaleintest, Blutkörperchen senkungsgeschwindigkeit sowie Körpertemperatur und Leucocytenzahl haben.

Verschiedene Autoren des In- und Auslandes haben bereits auf einzelne der genannten Wirkungen bei der ACTH- und NNR-Hormon-Medikation hingewiesen. Die Aufgabe dieser Arbeit war der Versuch, auf Grund der Durchsicht einer Reihe von Krankengeschichten aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München eine zusammenfassende Übersicht über die Wirkung des ACTH sowie der NNR-Hormone bzw. ihrer synthetischen Derivate Decortin, Hydrocortison, H-Decortin, Prednison und Prednisolon auf alle obengenannten pathologisch veränderten Faktoren in der Praxis am Krankenbett zu geben.

Zum besseren Verständnis der Wirkungsweise der Corticoide und des ACTH wird im ersten Teil der Arbeit auf die Morphologie der Nebennierenrinde und der Hypophyse sowie auf die Chemie, physiologische Chemie und Physiologie bzw. pathologische Physiologie ihrer Hormone bzw. deren synthetischer Derivate näher eingegangen.

Wie bereits erwähnt, haben schon in- und ausländische Autoren die Wirkung von ACTH und Corticoiden auf einzelne der obengenannten pathologischen Veränderungen beschrieben, auf denen wichtigste hier gleichfalls Bezug genommen werden soll. So fanden SCHWARZ und WÜST München, (s.S.43 + 44) bei ACTH-Belastung ein Absinken der γ -Globuline und einen Anstieg der α -Globuline. SOMMER, Schweiz (s.S.44) beschrieb ebenfalls ein Absinken der γ -Globuline auf Cortison, HUBER und WIKEY, USA (s.S.44) gaben in 100 untersuchten Fällen eine Besserung bzw. Normalisierung pathologisch veränderter γ -Globulin-Serumspiegel, Galaktosebelastungs- und Bromthaleintests sowie der Blutkörperchen senkungsgeschwindigkeit an.

In den vom Verfasser durchgesehenen 36 Krankengeschichten aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München ergab sich in 28 Fällen von γ -Globulinvermehrung im Elektrophoresediagramm 23 mal eine Besserung bzw. Normalisierung der Werte; in 5 Fällen blieben die γ -Globuline unverändert (s.S.56-57). Diese Ergebnisse decken sich mit den Beobachtungen von SCHWARZ und WÜST (s.S.43 + 44), SOMMER Schweiz (s.S.44), sowie HUBER und WIKEY, USA (s.S.44).

Interessant ist, daß HOCH, LICETT und IRVINE, USA (s.S.44) bei Ratten nur unter Gaben von Hydrocortison eine Senkung der γ -Globulinkonzentration angaben, während die Werte unter Cortison und ACTH keine Veränderung zeigten. Gleichzeitig sanken auf ACTH die Albuminwerte, während sie unter Cortison anstiegen. Beim Menschen jedoch sind ACTH, Cortison und Hydrocortison sowie deren Derivate Decortin, H-Decortin, Prednison und

Frednisolon grundsätzlich, wie die an unserer Klinik beobachteten Fälle zeigten, vom gleichen Effekt sowohl auf die γ -Globulinwerte als auch auf alle anderen zu untersuchenden Faktoren.

Pathologisch veränderte Takata-Reaktionen besserten bzw. normalisierten sich in 13 von 21 Fällen, keine Wirkung ergab sich in 8 Fällen (s.S.56-57).

Bei den krankhaften Weltmannschen Koagulationsbändern trat in 14 von 23 Fällen eine Besserung ein, während 9 Fälle ohne Änderung blieben.

Erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit verminderte sich in 18 von 24 Fällen. Nur in 6 Fällen blieb die Senkung auf dem Ausgangswert (s.S.56-57), HUBER und WIKEY, USA (s.S.44) kamen zu einem ähnlichen Ergebnis.

Bei den Galaktosebelastungs- und Bromthaleintests ergaben sich nur 2 verwertbare Fälle, wobei je einmal bei beiden Tests eine Besserung und einmal Wirkungslosigkeit beobachtet wurde (s.S.49). Da jedoch HUBER und WIKEY, USA (s.S.44) in 100 untersuchten Fällen eine deutliche Besserung der Galaktosebelastungs- und Bromthaleintests auf Cortison fanden, kann eine solche Wirkung als erwiesen angesehen werden.

Erhöhte Körpertemperaturen sanken in 7 von 9 Fällen; in 2 Fällen wurde keine Veränderung beobachtet.

Alle 7 beobachteten Fälle mit erhöhten Leucocytenwerten ergaben unter Cortison eine Verminderung der Werte. Nur in drei Fällen war Cortison in allen genannten Faktoren ohne Effekt. Bei 2 dieser Fälle handelte es sich jedoch um Lebercirrhosen kurz vor dem Exitus.

Abschließend und zusammenfassend läßt sich also sagen, daß sowohl nach eigenen Untersuchungen aus dem Krankengeschichtenmaterial unserer Klinik als auch nach den Ergebnissen anderer oben genannter Autoren bei der Therapie mit ACTH und Cortison bzw. seinen Derivaten eine Normalisierung bzw. deutliche Besserung der pathologisch veränderten γ -Globulin-Serumkonzentration, Takata- und Weltmann-Reaktionen, Galaktosebelastungs- und Bromthaleintests, Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, Körpertemperaturen sowie der Leucocytenwerte erzielen läßt.

LITERATUR-VERZEICHNIS

- 1) ROWNTREE, L. G. GREENE, C. H.
BELL, R. G., SWINGLE, W. W. und
PFIFFNER, J. J.: Cortin, J. amer. med. Assoc. 97,
1946 (1931).
- 2) HENCH, P. S., KENDALL, Slocumb
und POLLEY: Cortison, Proc. Staff med. Mayo-
Clin. 24, 181 (1949): Arch. int.
med. 85 445 (1950).
- 3) WETTSTEIN, A., G. ANNER: Advances in the field of adrenal
cortisol hormones. Experientia
(Basel) 10, 397 (1954).
- 4) SILBER, R. H.: Estimation of Hydrocortisone se-
cretion, method of calculation
from Urinary excretion data.
Clin. chemistry 1, 234 (1955).
- 5) PETERSON, K. E. and J. B. WYN-
GAARDEN: The miscible pool and turnover
rate of hydrocortisone in man.
J. Clin. Invest. 34, 957 (1955).
- 6) PETERSON, K. E. and J. B. WYN-
GAARDEN: The miscible pool and turnover
rate of hydrocortisone in man.
J. Clin. Invest. 34, 957 (1955).
- 7) SANDBERG, A. C., PAUL, MIGEON,
C. J. A. A. and L. T. SAMUELS: Metabolism of 4-C¹⁴-Corticosteron
in man. J. Clin. Endocrin. 16, 1291
(1956).
- 8) DOREMANN, R. I.: Neutral Steroid hormon metaboli-
ties. Recent progress in hormone
Res. 9, 5 (1954). Spec. aspects of
adrenocortical steroid metabolism
Ann. New York Acad. Sci. 1955, 612,
291.-Adrenocortical steroide in
humans: metabolism and generali-
sations.
- 9) NORIMBERSKI, H.: Stoffwechselwirkung der Steroid-
hormone. 2. Symposion der Dtsch.
Ges. Endokrinol., Heidelberg:
Springer (1955).
- 10) BELL, P. H.: Purification on structure of
 β -corticotropin. J. Amer. Chem.
Soc. 76, 5565 (1954).

- 11) WHITE, W.F., and W.A.LAND-
MANN: Studies on adrenocorticotropin
XI A preliminary comparsion of
corticotropin. A with B cortico-
tropin. J.Amer.chem.Soc.77, 1711
(1955).
- 12) SMITH,MIGEON, C.J., A.A.
SANDBERG, H.H.DECKER, A.C.
PAUL and L.T.SAMUELS: Metabolism of 4-C¹⁴ Cortisol in
man: Body distribution and rates
of conjugation. J.Clin.Endocrin.
16, 1137 (1956).
- 13) LI-SAYERS, G.: Blood ACTH. J.Clinic.Endocrin.
15,754 (1955).
- 14) SAYERS, G.: The physiologic of adrenal corti-
cal secretion.Physiologic.rev.30,
241 (1950).
- 15) ASTWOOD, E.H.,M.S.RABEN and
R.W.PAYNE: Chemistery of corticotropin.Re-
cent progr.in hormone Res. 7,1
(1952).
- 16) PINGUS u. THIMANN: The hormone, Bd III.New York:
Academic Press. 1955.
- 17) BARTHER, F.C.,LIDDLE, G.W.
L.E.DUNCAN jr.,J.K.BARBER
and C.DELEA: Mechanism regulating aldosterone
production in man.J.Clin.Invest.
34, 949 (1955).
- 18) MÜLLER, A.F., A.M.RIONDEL
und E.L.MANNIG: Influence l'ACTH sur l'excrétion
de l'aldosterone.
- 19) STOERK,H.C.,KNOWLTON and
E.N.LOEB (abstr.): The correlation between serum
potassium and the weight of adre-
nal glomerulose in rats.Inter.
clin. Invest.34, 965 (1955).
- 20) TONUTTI, E.: Experimentelle U_ntersuchungen zur
Pathophysiologie der Nebennieren-
rinde.Verl.dtsch.Ges.path.36,
123 (1953).
- 21) HECHTER,O.,and G.PINGUS: Genesis of androcortical Sekreti-
on Physiol.Rev.34, 459 (1954).
- 22) STOCK,DUNNE, M.P.and F.G.
YOUNG: Biochemästry of hormones(restric-
ted to pituitary and adrenal rela-
tionship)Amer.Rev.Biochem.23,
405 (1954).

- 23) LIDDLE, G., D. ISLAND, A. P.
RINFRET and P. H. FORSHAM: Factors enhancing response of human adrenal to ACTH: J. Clin. Endocrin. 14. 839 (1954)
- 24) GRAY, MUNSON, P. and
N. F. BRIGGS: The mechanism of stimulation of ACTH-secretion. Recent progr. in hormone res. 11. 836 (1955).
- 25) MUNSON, R. L. and F. N. BRIGGS: The mechanism of stimulation of ACTH-secretion, Recent progr. in hormone res. 11, 83 (1955).
- 26) SAYERS, G., E. M. GLENN,
K. L. SYDNOR, M. LIPSCOMB,
M. L. SWEAT, L. W. KELLY, R. P.
and W. Mc. JEFFERIES: Plasma and Urinary steroids after hydrocortisone infusion. J. Clin. Invest. 34, 1600 (1955).
- 27) HARRIS, G. W.: Hypothalamic control of the anterior pituitary gland. Ciba Found Coll. Endocrin. 4, 106 (1952).
- 28) TYLER, F., SYDNOR, K. L.,
G. SAYERS and H. BROWN: Preliminary studies on blood ACTH in man. J. Clin. Endocrin. 13, 891 (1953).
- 29) ESSELIER, A. F. und
K. F. WAGNER: Über den Wirkungsmechanismus des ACTH auf das eosinophile Zellsystem. Acetamhaematol. (Basel) 8. 63 (1952).
- 30) JAILER, J. W., J. J. GOLD and
E. Z. WALLACE: Evaluation of the "cortisontest" as a diagnostic aid in differentiating adrenal hyperplasia from adrenal neoplasia.
- 31) SEGALOFF, A., D. GORDON and
B. N. HORWITT: Intravenous infusion of compound as a means of differentiating hyperadrenal states. J. Labor. a. Clin. Med. 42, 951 (1953).
- 32) FORSHAM, P. H., V. DI RAIMONDO,
D. ISLAND, A. P. RINFRET
and R. H. ORR: Dynamics of adrenal function in man. Ciba Found Coll. Endocrin. 8, 279 (1955).
- 33) K. SCHWÄRZ und J. WÜST: Verhandlungen der Dtsch. Ges. für Innere Med. 60. Kongress (1954).

- 34) SOMMER, E.: Schweizer Med.Wochenschrift.
85:215 (1955).
- 35) HUBER, T.E.und WIKEY,A.T.: Cortisone in the tratment of in-
fections Hepatitis.Amer.Int.Med.
42: 1011 (1955).
- 36) HOCH-LIGETT, C.and IRVINE,K.: Effects of hormone administra-
tion on serum protein
Proc.Soc.f.Exp.Biol.and Med.87,
324 (1954).

ABBILDUNGS - VERZEICHNIS

- Abb.1) WALLRAF: Nebenniere eines 28jährigen Mannes. Vergr.20fach aus dem hyst.Buch von WALLRAF. S.93
- Abb.2) LABHART: Die Zusammensetzung der Nebennierenrinde bei Menschen aus der Klinik "der inneren Sekretion" von Alexis LABHART. S.275.
- Abb.3) WALLRAF: Histologisches Bild der menschlichen Hypophyse vergr.10fach aus dem "Leitfaden der Histologie des Menschen". WALLRAF, S.97.
- Abb.5) LABHART: Die Steuerung der Nebennierenrindenhormonsekretion aus der Klinik der Inn.Sekretion von A.LABHART, S.283.
- Abb.5) RENOLD: RENOLD, A.E., D.JENKINS, P.H.FORSHAM and G.W.THORN: The use of intravenous ACTH: a study in quantitative adrenocortical stimulation. J.Clin., Endocrin. 12, 763 (1952).
- Abb.6) RENOLD: RENOLD, A.E., D.JENKINS, P.H.FORSHAM and G.W.THORN: The use of intravenous ACTH: a study in quantitative adrenocortical stimulation. J.Clin., Endocrin. 12,763 (1952).
- Abb.7) FORSHAM: FORSHAM, P.H., V.DI RAIMONDO, D.ISLAND, A.P.RINFERET and R.H.ORR.: Die stündliche 17-Hydrocorticoidausscheidung nach versch.Dosen Depot-ACTH.
- Abb.8) LABHART: Die Steuerung der ACTH-Sekretion aus der Klinik der Inn.Sekr.von A.LABHART,S.286
- Abb.9) FORSHAM: FORSHAM P.H., V.DI RAIMONDO, R.ISLAND; A.P.RINFRET and P.H.ORR: Spontane Tagesschwankungen der Nebennierenfunktion auf Grund der Blut- und Urinsteroide.
- Abb.10) K.SCHWARZ und I.WÜST: Verhalten der Serumproteine bei Cortison- und ACTH-Behandlung: Verhandlung d.dtsch.Ges.für innere Med. 60.Kongr. (1954).

SCHEMATA - VERZEICHNIS

Schema 1) HECHTER, O. and G.
PINCUS:

Genesis of the adreno-cortical
secretion. Physiologic.rev.
34, 459 (1954)

Schema 2) A.LABHART:

Nachweis der Nebennierenrinden-
Hormone aus der Klinik der Inn.
Sekt.von Alex Labhart, S.278.
(1956)

Schema 3) A.LABHART:

Synopsis der physiologischen und
pharmakologischen Wirkungen natür-
licher und synthetischer Nebennie-
renrindenhormone.Aus der Klinik
der Inn.Sekt.von A.Labhart,S.299
(1956).

Lebenslauf

Am 10. Juli 1927 wurde ich als Sohn des Mahmud Amiraslani und seiner Frau Mahbubeh Amiraslani in Khoy-I R A N geboren.

1951 legte ich meine Reifeprüfung ab. Im Jahre 1951 trat ich in die Persische Luftwaffe ein, um mich als Pilot ausbilden zu lassen.

Im Sommersemester 1956 begann ich mein Medizinstudium in München und bestand in Juli 1958 meine ärztliche Vorprüfung.

Im Wintersemester 1958/59 setzte ich das Studium an der Universität in München fort und legte dort im Herbst 1961 mein ärztliches Staatsexamen ab.

